

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
PAR

PERREAU Pierre-André-Léon

Né à Trouville-sur-Mer (Calvados) le 3 Décembre 1906

Interne des Hôpitaux de Paris

Les anémies
des néphrites chroniques
azotémiques

Président : M. Maurice LOEPER

Professeur de Clinique Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Travail du Service de M. le Professeur M. LOEPER

Chez Victor DEGRANGE

28, rue Serpente

(Hôtel des Sociétés Savantes)

PARIS (6°)

1937

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PERREAU Pierre-André-Léon

Né à Trouville-sur-Mer (Calvados) le 3 Décembre 1906

Interne des Hôpitaux de Paris •

Les anémies
des néphrites chroniques
azotémiques

Président : M. Maurice LOEPER

Professeur de Clinique Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Travail du Service de M. le Professeur M. LOEPER

Chez Victor DEGRANGE

28, rue Serpente

(Hôtel des Sociétés Savantes)

PARIS (6^e)

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNET-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FÉY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LARBÉ (Henri) .	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
PHILIBERT	Parasitologie.
	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	}	Clinique médicale.
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT .		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale.
BROcq		
CADENAT		
GATELLIER ..		
HEITZ-BOYER ..		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		

MM.

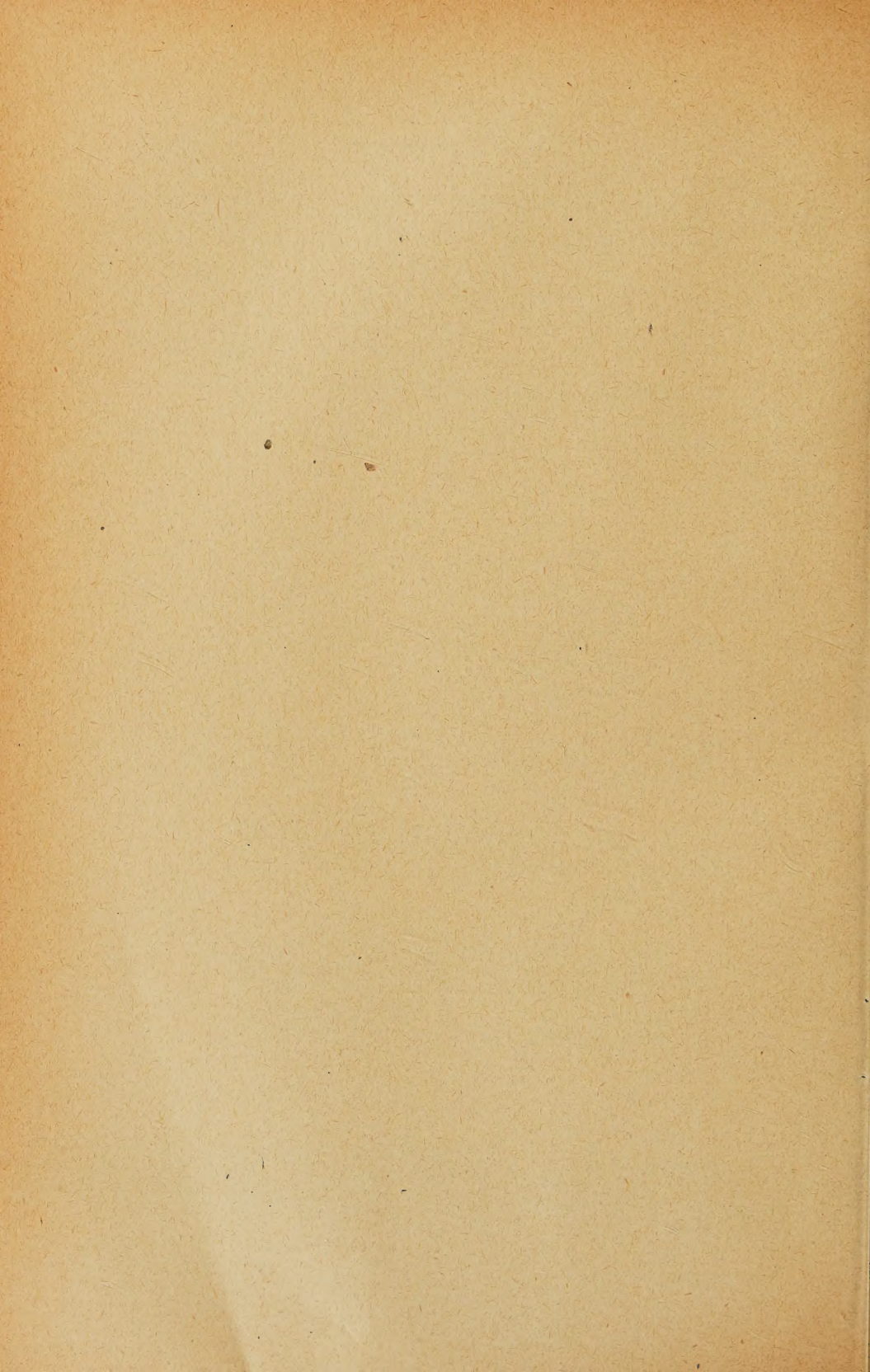
ECALLE	}	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL ...		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de clinique médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de clinique des maladies du système nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CAEN

A MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. DESCOMPS (*in
mémoire*).

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HUTINEL (*in mé-
moire*).

EXTERNAT EN PREMIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VIGNES.

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHAL.

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR P. AMEUILLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR O. CROUZON.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. PAISSEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER.

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. FLANDIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CATHALA.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUFOUR
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE
A MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB

A MESSIEURS LES DOCTEURS E. BOEGNER, E. LIBERT,
POUMEAU-DELILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Au cours de notre année d'Internat à la Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-Antoine, nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs brightiques azotémiques dont la pâleur attirait dès l'abord l'attention, et chez lesquels l'examen hématologique décéla une hypoglobulie marquée.

Si l'existence et la fréquence de telles anémies ont été depuis longtemps constatées au cours des néphrites, leur pathogénie reste encore obscure. Notre Maître, M. le Professeur LOEPER voulut bien nous proposer ce sujet d'étude et nous guider de ses conseils dans nos investigations à la recherche du principe anémiant. Nous lui en exprimons notre vive gratitude.

Nous adressons nos remerciements respectueux à M. le Professeur agrégé AUBERTIN, à MM. les Docteurs HERSCHER, MARCHAL et RIVET, qui nous ont permis de recueillir dans leur service plusieurs des observations de cette thèse.

Après un rappel succinct des aspects cliniques et hématologiques que peut réaliser cette anémie, nous nous efforcerons, d'après l'étude des différents travaux publiés à ce sujet et d'après nos observations personnelles, d'en élucider la pathogénie.

Nous étudierons d'abord le mécanisme de la déglobulisation, et devrons envisager successivement le rôle de la dilution sanguine, des hémorragies, d'une hyperdestruction globulaire et d'un trouble de l'hématopoïèse.

Nous nous efforcerons ensuite de découvrir la cause même de l'anémie : insuffisance d'apport des éléments nécessaires à l'élaboration des hématies, sidération toxique de la moelle par les dérivés azotés, action toxique ou infectieuse identique à celle qui provoque la néphrite. Nous serons ainsi amenés à discuter rapidement les liens qui unissent la néphrite et l'anémie.

Nos conclusions n'auront pas la netteté que nous aurions désirée. Cette question intéresse à la fois la pathologie rénale et la pathologie sanguine ; elle participe de leurs progrès, mais aussi de leurs obscurités et des discussions que la terminologie même suscite.

En clinique, on n'observe guère de néphrites azotémiques pures ; l'intrication de signes de défaillance cardiaque, l'apparition d'œdèmes viennent souvent compliquer le tableau initial. Il serait sans doute hasardeux, en raison de cette complexité et de la diversité des aspects cliniques, d'admettre une pathogénie univoque, sinon simple.

D'autre part, l'ignorance où nous sommes de la toxicité des produits de rétention et du mécanisme même des troubles dits d'auto-intoxication urémique nous oblige à exposer successivement les diverses causes qui ont été incriminées à l'origine des anémies des néphrites azotémiques, sans permettre de conclusions définitives.

HISTORIQUE

Depuis les premiers travaux de RICHARD BRIGHT, l'histoire de l'anémie des néphrites se confond avec celle de la pathologie rénale.

BRIGHT, en 1836, signale déjà la fréquence de l'anémie, l'intérêt thérapeutique de sa constatation qui contrindique la saignée, et l'importance pathogénique des produits toxiques d'origine intestinale.

Les auteurs qui, à sa suite, tentèrent la systématisation anatomique des néphrites chroniques en confirmèrent la fréquence, CHRISTISON, RAYER, (1830), ANDRAL et GAVARRET, (1842). FRÉRICHS en 1851, écrit que l'anémie évolue parallèlement à la maladie rénale, les hématies pouvant à la période terminale n'atteindre que le tiers du taux normal.

Plus près de nous, l'anémie des néphrites prend place dans les traités d'hématologie de HAYEM, de NÆGELI, parmi les anémies symptomatiques secondaires.

Et surtout l'étude morphologique du sang est faite en même temps que son étude physico-chimique, et leurs résultats servent de base aux diverses conceptions pathogéniques des néphrites et de l'anémie qui les accompagnent. L'étude des processus physio-pathologiques qui président

à l'éclosion de ces troubles est essentiellement l'œuvre des auteurs français.

C'est d'abord au cours des néphrites avec œdèmes que l'anémie signalée par LAACHE, (1883), GRAWITZ, EWING, est bien étudiée par Marcel LABBÉ et ses collaborateurs LORTAT-JACOB, SALAMON et JOLTRAIN, par les auteurs allemands MATTHES et STRAUSS, (1902). Les travaux de M. ACHARD, LOEPER, CHIRAY sur les rétentions aqueuses viennent alors éclairer la pathogénie des œdèmes et préciser le rôle de l'hydrémie dans ces hypoglobulies.

*
**

L'étude de l'anémie des néphrites sèches azotémiques a pour point de départ les publications de F. WIDAL et de ses collaborateurs ABRAMI, BRULE, PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, André WEILL. Lors des travaux où il ordonna le chaos des symptômes urémiques en les groupant en grands syndromes fonctionnels, c'est au syndrome azotémique que WIDAL rattacha le symptôme anémie et il publie en 1907 la première observation d'anémie grave avec élévation marquée de l'urée sanguine.

A sa suite, les auteurs français admettent le rôle effectif de la rétention azotée dans les anémies des néphrites et spécialement dans leurs formes graves. De nombreuses publications en précisent les aspects cliniques et nous devons citer particulièrement les travaux de M. LABBÉ, AUBERTIN et YAGOEL ; ACHARD, CARNOT et RATHERY ; P.-E. WEILL et LAMY ; les travaux italiens de GRIVA et ASINELLI, VOLTERRA, DI GIORGI, SALARIS et NOLLI ; en Amérique ceux de BROWN et ROTH ; les monographies de TARAJEW et de NYLANDER.

En Allemagne, des conceptions physio-pathologiques différentes font négliger l'importance de l'azotémie et discu-

ter l'existence même d'anémie vraie ; elles donnent la première place aux phénomènes d'angiopasme d'une part, et d'autre part, étendent à toutes les anémies des insuffisances rénales l'interprétation de fausses anémies par hydrémie avec STRAUSS, NONNENBRUCH, VOLHARD.

Dans ces dernières années, c'est à la recherche même du facteur anémiant que s'appliquent surtout les divers travaux et en particulier ceux de BECHER sur les dérivés aromatiques et les poisons intestinaux, et la pathogénie de l'anémie des néphrites bénéficie des acquisitions les plus récentes sur l'azotémie non uréique.

On s'attache d'autre part à préciser le rôle des éléments aminés formés aux dépens des protides alimentaires ; l'étude de leur rôle dans la production des symptômes dits d'auto-intoxication générale est essentiellement l'œuvre de notre maître le Professeur LOEPER. En même temps divers travaux donnent la preuve expérimentale de l'action anémiante de certaines de ces amines biologiques.

Ainsi depuis un siècle l'anémie des néphrites participe des discussions qui agitent les pathologies rénale et sanguine.

Elle a bénéficié des progrès réalisés dans l'exploration fonctionnelle des reins et dans la technique hématologique, mais les études les plus récentes n'ont pu que rendre plus évidente la complexité de sa pathogénie, sans en dissiper entièrement l'obscurité.

ETIOLOGIE

CLASSIFICATION ET ÉTIOLOGIE

L'anémie, symptôme classique des néphrites chroniques semble, en réalité, d'une fréquence très relative au cours des néphrites prises dans leur ensemble.

Dans une statistique portant sur 64 cas de néphrites chroniques de types divers, CABOT trouve dans 12 cas un taux globulaire entre 2 et 3 millions, dans 3 cas entre 1 et 2 millions.

Mais cette proportion est bien différente, si l'on distingue au point de vue de la fréquence et de la gravité de l'anémie d'une part les néphrites avec rétention azotée, d'autre part les autres variétés de néphropathies chroniques.

Fréquence. — AUBERTIN et YACOEL, dans une statistique de 17 cas trouvent sur 11 néphrites avec rétention azotée 8 anémies graves dont 3 du type pernicieux et 3 hypoglobulies discrètes ; dans les néphrites sans azotémie l'anémie est nulle ou insignifiante.

Les auteurs étrangers fournissent des chiffres absolument comparables :

BROWN et ROTH trouvent sur 105 cas de néphrites avec azotémie élevée, 94 anémies ; sur 79 néphrites sans rétention azotée, 8 anémies. ASHE, dans 40 cas de néphrite avec insuffisance rénale note une moyenne de 3.310.000 érythrocytes, et 56 % d'hémoglobine.

BERG, sur 12 cas, un taux d'érythrocytes entre 4.180.000 et 1.544.000, un taux d'hémoglobine entre 73 % et 31 %.

SCARLETT, sur 51 cas, une moyenne de 2.780.000 érythrocytes, 51 % d'hémoglobine, une urée sanguine de 96 mgr., 3 %.

PARSONS et EKOLA-STROLBERG, sur 13 cas, une moyenne de 2.578.000 érythrocytes, 50 % d'hémoglobine, pour une rétention azotée de 193 mgr. % (Rest. n.).

Dans les autres variétés de néphrite, l'anémie au contraire est rare et discrète.

— au cours des néphroscléroses, il n'y a pas d'anémie vraie ; la pâleur des malades (hypertendus pâles) est due à la vaso-constriction des artéioles cutanées ;

— au cours des néphrites albumineuses simples on a constaté parfois une anémie de type chlorotique.

— au cours des néphrites œdémateuses, il n'est pas rare d'observer une hypoglobulie discrète et passagère, qui est attribuée à la seule dilution sanguine. Exceptionnellement, dans de telles néphrites on a signalé des anémies de type chlorotique (PAISSEAU et TIXIER), des anémies graves progressives (M. LABBÉ et LORTAT-JACOB, SALAMON) que la seule hydrémie ne semble pas expliquer. Nous reviendrons d'ailleurs d'une manière succincte sur leur pathogénie.

GRAVITÉ : Au contraire, c'est essentiellement au cours des néphrites azotémiques sans œdèmes que s'observent les anémies graves du type pernicieux avec diminution extrême

du nombre des hématies : 1 million et demi, un million et moins : observations de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, AUBERTIN et YACOEL, P.-E. WEIL et LAMY, RIVET, CHRISTIAN et O'HARE, TAREJEW, GRIVA et ASINELLI.

En résumé, dans les néphrites sans rétention azotée, l'anémie est rare, passagère et dans la règle peu intense ; dans les néphrites avec rétention azotée, l'anémie est au contraire fréquente, durable et souvent grave.

C'est l'anémie des néphrites chroniques azotémiques que nous étudierons exclusivement.

*
**

ÉTIOLOGIE DE L'ANÉMIE DES NÉPHRITES AZOTÉMIQUES

Les conditions d'apparition de ces anémies sont aussi obscures que celles des néphrites qu'elles accompagnent. Dans le passé des malades on retrouve les infections et les intoxications les plus diverses : scarlatine, angine, rhumatisme articulaire, hypertension artérielle, grossesse, saturnisme. Si dans quelques cas la cause toxique ou infectieuse qui détermine la lésion rénale peut expliquer de même une anémie, le plus souvent rien dans les antécédents ne permet de fixer la cause d'un trouble sanguin.

On a pu invoquer rarement une prédisposition individuelle : chlorose (F. WIDAL, in thèse de Mme OUTCHKOWSKY), hémophilie (CH. ACHARD et SAINT-GIRONS). En règle, les anémiques ne présentaient avant leur atteinte rénale, aucune anomalie sanguine.

De même les considérations d'âge, de sexe, de facteur hé-

réculaire ne semblent pas intervenir dans les formes communes des anémies. Par contre, dans la plupart des observations d'anémie grave, il s'agit d'adultes jeunes (entre 20 et 45 ans), et chez lesquels les signes d'insuffisance rénale se sont constitués ou complétés rapidement : et ces deux notions ne semblent pas indifférentes dans l'étiologie de telles anémies.

ETUDE CLINIQUE

Dans le tableau clinique, deux ordres de symptômes sont étroitement intriqués sous la dépendance directe, les uns de la lésion rénale, les autres du trouble sanguin. Nous n'en exposerons pas ici les éléments, que les diverses observations et les traités classiques ont bien précisés.

Nous insisterons seulement sur les symptômes qui devront faire reconnaître l'existence d'une anémie au cours d'une néphropathie, et sur les modalités hématologiques de cette anémie.

La *pâleur* est d'ordinaire le premier signe qui attire l'attention. C'est une décoloration extrême de la peau qui prend souvent à la face, aux mains et aux plis de flexion une teinte un peu bistrée, jaunâtre, ochrodermique, mais nullement ictérique. La décoloration atteint les muqueuses. Elle contraste avec l'absence d'un amaigrissement marqué, et parfois une certaine infiltration donne même à la face un aspect bouffi.

L'asthénie est extrême, la dyspnée intense, s'exagérant au moindre effort et dans leur pathogénie interviennent l'intoxication urémique et l'insuffisance cardiaque.

L'auscultation du cœur révèle souvent la présence de souffles anémiques.

Les divers auteurs insistent sur l'importance des troubles digestifs : anorexie, dégoût des viandes et des graisses, diarrhée fréquente, vomissements. Mais on sait la fréquence de ces manifestations gastriques et intestinales chez les brightiques ; et l'examen ne révèle aucun des signes digestifs propres à l'anémie pernicieuse de BIERMER : la langue est pâle et saburrale, mais jamais nous n'avons trouvé de glossite vraie, type glossite de HUNTER.

D'autre part le tubage gastrique précise qu'il n'y a aucune modification pathologique de l'acidité ni de la sécrétion gastrique, pas d'achlorhydropepsie (observations de WIDAL, M. LABBÉ, etc..., observation V...).

Parmi les troubles sensoriels, les troubles oculaires sont d'une particulière fréquence : diminution de l'acuité visuelle, parfois amaurose transitoire, sont des signes précoces et l'examen ophtalmoscopique révèle des hémorragies péripapillaires ; des exsudats blanchâtres, lésions classiques de la neuro-rétinite brightique et qu'on ne trouve pas dans la rétinite que l'anémie pernicieuse.

C'est de même à l'hypertension qu'on rattache les signes neurologiques, tels que paralysie faciale, dont la constatation n'est pas exceptionnelle (observation II, observation récente de GALLAVARDIN) ; par contre, les observations de myélite (DELMAS-MARSALET) de polynévrite sont d'interprétation plus complexe.

Enfin il faut insister sur la fréquence de l'aménorrhée ; nous reviendrons sur l'association souvent observée d'un syndrome hémorragique : épistaxis, hémorragies viscérales, hématoméses, hématuries, purpura (observations de P.-E. WEIL et CLAUDE, C. ACHARD et SAINT-GIRONS ; CARNOT, RATHERY et DUMONT).

A ces troubles, dont la relation avec l'altération sanguine peut être discutée, s'associent les signes classiques de né-

phrite chronique qui caractérisent les syndromes cardio-vasculaire et azotémique : hypertension artérielle, signes de défaillance cardiaque avec bruit de galop, et crises de dyspnée paroxystique, d'œdème pulmonaire : c'est bien souvent à la suite de telles crises qu'un examen complet fait reconnaître la néphrite chronique et l'anémie.

Les troubles urinaires consistent un pollakiurie nocturne, polyurie ; urines claires, de densité également basse, renfermant de l'albumine en petite quantité.

Par contre, le syndrome œdémateux est réduit au minimum ; souvent absent, parfois léger œdème malléolaire et moins important même que dans l'anémie pernicieuse. A une phase tardive, l'association de défaillance cardiaque et de troubles plus complexes de la fonction rénale modifie l'aspect clinique et en diminue la netteté.

En résumé, c'est très souvent des troubles cardio-vasculaires ou sensoriels : dyspnée paroxystique, troubles visuels qui amènent le malade à consulter. Sa pâleur fait suspecter une déglobulisation ; seul l'examen hématologique permet d'en affirmer l'existence, et d'en préciser l'intensité.

HÉMATOLOGIE

Le taux des hématies est très variable, et tous les intermédiaires existent entre l'anémie commune d'intensité moyenne et l'anémie grave que certains caractères rapprochent des anémies de type pernicleux.

ANÉMIE COMMUNE

Le taux des érythrocytes est très variable ; il oscille en général entre 3.500.000 et 2.000.000.

L'hémoglobine diminue d'une manière presque parallèle, 70 %, 50 % ; les chiffres extrêmes (15 %, M. LABBÉ), sont exceptionnels. Mais nous avons observé dans plusieurs cas une diminution bien moindre que celle des hématies.

La valeur globulaire reste donc aux environs de la normale, parfois un peu abaissée, parfois augmentée. Nous verrons que cette étude de la valeur globulaire a servi d'argument en faveur de théories pathogéniques. ASHE considérait que dans l'insuffisance cardio-rénale, le facteur rénal prédominait en cas de valeur globulaire augmentée, le facteur cardiaque en cas de valeur globulaire diminuée ; ces conclusions semblent prématurées. Quant au chloro-brighisme de DIEULAFOY, caractérisé au point de vue hématologique par une diminution importante de l'hémoglobine avec chiffre des érythrocytes voisin de la normale, il ne rentre pas dans le cadre des anémies des néphrites azotémiques, et de nombreux auteurs (AUBERTIN) lui refusent une individualité complète.

Pour SALARIS et NOLLI, si les globules tendent à maintenir presque normale leur teneur en hémoglobine, ils possèdent cependant un moindre pouvoir de saturation hém-

globinique, et compensent cette infériorité par leur augmentation de volume.

Les auteurs italiens ont particulièrement insisté sur les modifications de forme et de volume des hématies. GIORGI individualise, après VOLTERRA, un type spécial d'anémie caractérisé par l'anisocytose avec augmentation du diamètre moyen des hématies, qui prennent une forme globuleuse. Pour SALARIS et NOLLI le diamètre moyen reste toujours inférieur à la normale, contrastant avec une fréquente augmentation de volume : cette anomalie serait expliquée par la forme nettement sphéroïdale des hématies, comparable à celle qu'on observe au cours de l'ictère hémolytique.

Cette macrocytose, n'a été retrouvée qu'inconstamment par les autres auteurs ; pour TAREJEW, NYLANDER, BECHER, les variations de diamètre sont toujours modérées et sans signification pathologique.

La poïkylcytose, la polychromatophilie seraient au contraire fréquentes.

LEUCOCYTES : L'examen des éléments blancs montre une hyperleucocytose ; elle est inconstante (26 cas sur 60 KOLLEIT et PASCHKIS), souvent modérée (15.000 TAREJEW), parfois très élevée (27.600 AUBERTIN, 31.000 WIDAL, et plus). La formule leucocytaire révèle le plus souvent une polynucléose neutrophile 80 à 90 % ; mais pour P.-E. WEIL on observerait de grandes variations chez le même individu. Le taux des éosinophiles est de même discuté ; la plupart des auteurs en signalent la diminution, parfois même l'absence complète qui serait de fâcheux pronostic (PIERRACCINI).

Deux caractères particuliers de cette anémie doivent être mis en valeur : la discrétion des signes de réaction médullaire, la fréquence de troubles de la crase sanguine et d'un syndrome hémorragique associé.

Si les hématies nucléées ont été retrouvées parfois en proportion notable (2 à 5 %), nous avons noté dans la grande majorité des cas des taux très inférieurs (0,5 %), ou même leur absence complète. Il y a peu ou pas de myélocytes. Le taux des réticulocytes est normal et non augmenté, même dans les formes graves ; il n'y a pas de crise réticulocytaire, c'est-à-dire que la moelle, au lieu de réagir en produisant des formes jeunes en quantité abondante, reste peu active. Le nombre des hématoblastes est très variable, souvent diminué, n'atteignant dans les cas extrêmes que 40.000 (WIDAL).

Des troubles de la crase sanguine ont été observés avec une certaine fréquence. Le temps de saignement est habituellement normal, mais nous en avons noté dans plusieurs cas l'allongement notable ; dans une observation de PASTEUR-VALLERY-RADOT et DEROT, il atteignait 30 minutes. Un retard important de la coagulation semble de constatation moins rare. Parfois la coagulation se fait dans les délais normaux, mais prend le type de coagulation plasmatique et le caillot était irrétractile dans des observations de WIDAL, AUBERTIN.

	Temps de soignement	Coagulation
Observation I	7'	5'
Observation II	7'	50'
Observation IV	7'	20'40''
Observation VI	2'30	20'
Obs. P.-E. WEIL	3'30	30'
	1'30	45'

Ces modifications de la crase sanguine, de types divers : hémophilique hémogénique, hémophilo-hémogénique exis-

taient parfois avant toute manifestation rénale (observation IV), plus souvent elles ne se sont manifestées qu'au cours de l'évolution de la néphrite.

C'est dans de tels cas que surviennent d'ordinaire des troubles hémorragiques : rarement purpura ecchymotique (WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, BERGHAUSEN, observation IV), en règle hémorragies viscérales : hématoméses, gingivorragies, épistaxis. Les grandes hémorragies annoncent souvent la période terminale.

A côté du rôle important de l'hypertension, on fait intervenir dans leur étiologie un facteur humoral, les troubles de la crase sanguine, dus sans doute à une altération du foie (WEIL et CLAUDE ; PASTEUR-VALLERY-RADOT et DÉROT).

Enfin, signalons accessoirement que la vitesse de sédimentation des hématies serait sensiblement augmentée dans les insuffisances rénales graves. TAREJEW, BORISSENKO, GRAM.

La résistance globulaire mesurée par la méthode osmotique de VAQUEZ-RIBIERRE, sur le sang total ou par le procédé des hématies déplasmatisées est d'ordinaire normale, le début de la diffusion de l'hémoglobine se manifestant pour une solution saline de 0,46 à 0,40 pour 100. Sa diminution a été notée plus rarement par WIDAL. Au contraire, CECONI signale son augmentation au cours des néphrites graves.

La recherche des hémolysines : auto, iso et hétérolysines se montre négative.

Dans le sérum, parmi les multiples dosages d'un intérêt inégal, signalons l'étude de la bilirubinémie. STRAUSS et HAHN n'avaient pas trouvé d'augmentation ; VAN DEN BERGH, FORSTER et FORSTNER, FISCHLER, HELD, TARAJEW, obtiennent de même des chiffres normaux (0 mgr. 3 pour 100) ou même des traces indosables ; par la méthode de

CHABROL, nous avons trouvé de même que le taux de la bilirubine est normal ou abaissé (0,012 %).

Nous ne rappellerons pas ici les divers dosages essentiels pour l'étude de la rétention azotée ; ils n'ajoutent rien au tableau de l'anémie, et servent seulement de base aux discussions pathogéniques.

Insistons seulement sur le taux élevé de l'urée sanguine ; il est très habituel d'observer une hypoglobulie marquée, lorsque l'azotémie est supérieure à 1 gr. 80-2 gr., quand la créatininémie est supérieure à 75 mgr. par litre.

En résumé, une telle anémie se caractérise au point de vue hématologique par : une diminution moyenne du nombre des hématies, une diminution sensiblement proportionnelle de l'hémoglobine ; la valeur globulaire reste donc voisine de l'unité, parfois légèrement abaissée. C'est une anémie hypoplastique avec signes très discrets de régénération : rareté des hématies nucléées, absence de myélocytes, pas de crise réticulocytaire. Il est fréquent de noter une hyperleucocytose modérée, avec prédominance de polyneutrophiles ; parfois des troubles de la crase sanguine.

La ponction sternale confirme ces signes d'hypoplasie médullaire. En effet, la proportion des éléments érythroblastiques aux éléments myéloïdes et autres qui est normalement de 20 % s'abaisse à 10 % environ et parfois à un chiffre inférieur (observations I, II, V).

ANÉMIE GRAVE

L'anémie grave a été particulièrement étudiée par les auteurs français : E. WIDAL, M. LABBÉ, AUBERTIN, RIVET, P.-E. WEIL.

Elle se voit essentiellement en cours des néphrites sans œdème ; avec hypertension modérée et azotémie élevée (2 grammes et plus).

Au point de vue sanguin, la diminution des érythrocytes est souvent considérable : au-dessous de 2 millions, parfois 1 million et moins (900.000 AUBERTIN). L'abaissement du taux de l'hémoglobine qui s'établit d'ordinaire entre 30 et 40 %, est moins marqué proportionnellement que celui des hématies. La valeur globulaire est supérieure à l'unité et peut atteindre 1,7 (observation VI), 1,9. Il s'agit donc d'une anémie hyperchrome.

L'examen des frottis montrerait l'augmentation du diamètre moyen des hématies anisocytose, poikilocytose entraînant toujours des restes de substance basophile, mais ordinairement discrets et on ne voit pour ainsi dire jamais d'hématies polychromathophiles. *Il n'y a que de très rares hématies nucléées.* Le taux des réticulocytes est normal (TAREJEW). *Il n'y a pas de crise réticulocytaire.*

Une hyperleucocytose neutrophile est de règle : 12 à 15.000 leucocytes avec 75,80 % de granulocytes. On trouve parfois des formes jeunes mais qui ne dépassent qu'exceptionnellement le stade de métamyélocyte.

Il s'agit donc d'une anémie hyperchrome, sans signes nets de réaction médullaire. Souvent s'y associe un syndrome hémorragique : épistaxis, hématuries ; troubles du temps de saignement et de coagulation.

La ponction sternale (d'après les rares résultats recueillis) montre une image peu caractéristique, mais on trouve habituellement une légère diminution du rapport érythro-myéloïde et d'autre part, une augmentation du nombre relatif des formes jeunes érythroblastiques. Ce dernier signe étant banal et commun à toutes les anémies macrocytaïres.

L'évolution est progressive et grave, tant du fait de l'urémie que de la déglobulisation et il n'est pas rare de noter une déglobulisation progressive analogue à celle de l'anémie de BIERMER.

Les Italiens (VOLTERRA, DI GIORGI) décrivant des formes d'anémie grave urémique notent de même les analogies avec l'anémie de BIERMER : hyperchromie, anisocytose, poikilocytose, mais insistent surtout sur l'augmentation de volume moyen des hématies contrastant avec leur diminution de diamètre, sur leur forme globuleuse. Signalons que les 7 cas observés par VOLTERRA et les 2 cas de GIORGI concernaient des néphrites à la période toute terminale.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est facile et se résume à deux propositions :

— ne pas méconnaître l'anémie au cours d'une néphrite chronique avec rétention azotée.

— ne pas méconnaître l'origine rénale de certaines anémies, vers laquelle l'association d'hypertension devra orienter.

Il suffit de pratiquer un dosage de l'urée sanguine et une numération globulaire pour ne pas ignorer l'un ou l'autre.

Mais un détail de technique a son importance ; la numération doit être faite sur une goutte de sang provenant de ponction veineuse ; on évitera ainsi les grands risques d'erreur qu'un prélèvement par piqure digitale peut entraîner du fait de la vaso-constriction des artérioles cutanées, ou de la venue de liquide d'œdème.

Une fois reconnue l'existence de cette anémie, un certain nombre de recherches s'imposent pour en préciser le mécanisme et la cause.

L'interrogatoire s'efforcera de mettre en évidence des troubles sanguins antérieurs à la néphrite et précisera le régime alimentaire et les causes de carence ; les troubles intestinaux, les sujets de déperdition ou d'intoxication.

C'est par de telles investigations qu'on pourrait découvrir des facteurs adjuvants, élucider le mécanisme et la cause de l'anémie.

Nous avons cherché dans la formule sanguine les éléments d'un diagnostic étiologique d'anémie par dilution sanguine, par hémolyse ou par troubles de l'hématopoïèse ; d'anémie par carence ou par atteinte toxique de la moelle. En réalité, l'anémie au cours des néphrites azotémiques présente un aspect hématologique assez univoque et ce n'est guère que par l'évolution comparée de la formule sanguine et des symptômes cliniques, et par l'étude des modifications chimiques du sérum qu'on peut démêler l'étiologie complexe de la déglobulisation.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous ne retiendrons que l'étude succincte des lésions des reins et des organes hématopoïétiques d'après les divers protocoles d'autopsie.

L'aspect du rein est variable : souvent diminué de volume, suivant le type classique de petit rein atrophique ; parfois augmenté, gris blanchâtre.

Surtout sont intéressantes les lésions histologiques : lésions de sclérose diffuse, à prédominance interstitielle.

— sclérose glomérulaire ; les glomérules présentent tous les stades de la sclérose à début capsulaire périglomérulaire, le plus grand nombre est transformé en blocs fibreux avec couches de tissu scléreux concentriques et absolument imperméables.

— sclérose intertubulaire : en placard avec par places des infiltrations embryonnaires, des cellules rondes lymphocytaires ; on trouve en certains points ce tissu conjonctif jeune en voie d'organisation.

— les lésions tubulaires sont parfois très marquées : les tubes contournés très dilatés subissent une différenciation : ils perdent leur bordure en brosse et sont tapissés par un épithélium cubique ou aplati. Mais ces lésions sont inconstantes et ont été constatées sur des reins d'autopsie.

— les lésions d'artérite et périartérite sont intenses.

Enfin parfois on trouve des hémorragies.

En général, il s'agit donc de lésions très diffuses de sclérose, à prédominance péritubulaire et périvasculaire, très rarement de lésions insulaires.

Organes hématopoïétiques :

Moelle osseuse : Le plus souvent son état contraste avec les signes sanguins d'hypoplasie. Dans l'observation de WIDAL, la moelle fémorale était en pleine activité : rouge sur toute son étendue et dans toute son épaisseur : reviviscence non seulement insulaire, mais totale ; et l'examen y décelait tous les éléments cellulaires appartenant aux deux séries myélogènes. Marcel LABBÉ avait trouvé de même une moelle osseuse en pleine réaction. Dans une observation d'AUBERTIN, la section des épiphyses fémorales montrait des signes identiques, alors que la partie moyenne de la médullaire était jaune et remplie de graisse. P.-E. WEIL note dans un cas de réaction myéloïde discrète.

L'examen de la moelle sternale par ponction sternale et par prélèvement nécropsique nous a montré dans 3 cas (observations V..., A..., S...) des signes d'activité médullaire.

Plus rarement la moelle fémorale est jaune dans toute son étendue et ne présente macroscopiquement ni microscopiquement aucun des caractères de la moelle en activité (AUBERTIN et YACOEL, P.-E. WEIL, SCARLETT).

Rate : Diminution des corpuscules de MALPIGHI qui prennent un aspect atrophique, sclérose de la pulpe dont les sinus sont très apparents et contiennent des macrophages chargés de pigments : lésions banales dans les anémies graves. Quant à l'hémossidérose des organes, foie et rate, elle n'a été retrouvée qu'inconstamment (VOLHARD).

Les autres organes sont souvent le siège de lésions banales d'asystolie.

PATHOGÉNIE

Notre exposé pathogénique se divise en deux parties :

- 1° l'étude du mécanisme de l'anémie ;
- 2° la recherche de la cause de l'anémie.

Dans la première partie nous discuterons d'abord le rôle de la dilution sanguine et nous efforcerons de prouver qu'il ne s'agit pas de pseudo-anémie par hydrémie, mais d'anémie vraie. Nous exposerons ensuite la part des différents mécanismes de déglobulisation : hémorragies, hémolyse, auhématopoïèse.

Dans la seconde partie nous envisagerons successivement :

1° le rôle d'un apport insuffisant des éléments nécessaires à l'hématopoïèse par trouble vasculaire, par carence alimentaire ou intrinsèque.

2° une atteinte toxique de la moelle par les produits de rétention, consécutive à l'insuffisance rénale.

3° le pouvoir anémiant de la cause infectieuse ou toxique qui provoqua la néphrite.

Nous serons amené ainsi à discuter les rapports mêmes de la néphrite et de l'anémie, et plus particulièrement de l'anémie grave de type pernicieux.

MÉCANISME DE PRODUCTION DE L'ANÉMIE

L'étude du mécanisme de production de l'anémie nous fera discuter successivement le rôle de la dilution sanguine, des hémorragies, de l'hémolyse et d'un trouble de l'hématopoïèse.

*
* *

ROLE DE LA DILUTION SANGUINE

S'agit-il d'une anémie vraie ou d'une oligémie apparente par dilution sanguine ? Cette question essentielle dans les néphrites avec œdème, doit être discutée à l'occasion des néphrites azotémiques en raison du rôle qu'on attribuait classiquement à l'hydrémie et du renouveau d'actualité dont la parent les pathologistes de langue allemande .

La dilution sanguine a été constatée de longue date, au cours des néphrites chroniques.

ANDRAL et GAVARRET, en 1840, signalaient déjà la diminution des éléments organiques du sérum, et de cette hypoalbuminose avaient conclu à une augmentation de l'eau et par conséquent du volume du sérum, GRÉGORY et CHRISTIAN par la mesure de la densité du sérum, RAYER, FRERICHS par la mesure de l'extrait sec du sang aboutissaient à des conclusions identiques.

GRAVITZ, opposant deux périodes dans l'évolution des néphrites interstitielles, décrivait, après une phase de compensation sans modifications sanguines, une seconde phase où s'associaient insuffisance cardiaque, dilution sanguine et diminution des globules rouges et de l'hémoglobine ?

Les travaux des auteurs français précisaient plus récemment les moyens d'étude, les conditions d'apparition de cette dilution sanguine, ses rapports avec la rétention chlorurée et la pathogénie des œdèmes.

Qu'il nous suffise de rappeler ici les importants travaux de MM. ACHARD et LOEPER, WIDAL, CHIRAY, M. LABBÉ et JOLTRAIN.

D'autre part, ils en limitaient le rôle aux néphrites œdémateuses et hydropigènes.

ASKANAZY signalait déjà en 1897 l'opposition entre les néphrites hydropigènes qui s'accompagnent de dilution sanguine et les néphrites sèches où on ne trouve pas de dilution sanguine.

WIDAL, BENARD et VAUCHER, par la mesure de l'indice réfractométrique constataient chez tous les malades œdémateux une dilution sanguine, sensiblement proportionnelle à l'intensité des œdèmes ; « lors de la disparition des œdèmes l'indice réfractométrique s'élève, ce qui prouve que le sang se concentre ».

Chez les brightiques azotémiques, au contraire, la concentration sanguine est normale ou même exagérée.

Ainsi presque tous les auteurs sont d'accord pour attribuer à l'hydrémie l'anémie des néphrites hydropigènes.

L'abaissement proportionnel du taux des hématies, du taux de l'hémoglobine, du taux des albumines portant à la fois sur la sérine et la globuline et du taux de l'extrait sec, serait la preuve de cette dilution sanguine.

L'hydrémie paraît d'ailleurs plus susceptible d'expliquer les anémies passagères et de peu d'intensité que les anémies graves exceptionnelles (M. LABBÉ).

Dans les anémies des néphrites sèches, un tel mécanisme

ne peut être invoqué. En effet, malgré la déglobulisation il n'y a pas d'hypoprotéïnémie.

72 gr. d'albumines, 1.800.000 hématies, obs. A...

87 gr. d'albumines, 2.500.000 hématies, obs. WEIL.

94 gr. d'albumines, 3.000.000 hématies, obs. S...

et même hyperprotéïnémie, 91 gr., 950.000 hématies, obs. WIDAL.

On ne note guère une diminution des albumines et portant surtout sur la sérine que lorsque des œdèmes apparaissent au cours de l'évolution :

Obs. V... 60 gr. albumine, sérum-albumine, 35,5 : sérum globuline, 24 g. rapport $\frac{Sa}{Sg} = 1,44$, 2.300.000 érythrocytes.

Obs. WEIL. Albumine, 56 gr., 2.100.000 érythrocytes et dans ce cas une grosse amélioration de l'anémie à 3.600.000, ne s'accompagna pas de modification de la concentration sanguine (albumines du sérum, 55 gr.), ce qui prouve le rôle tout à fait secondaire de l'hydrémie.

Deux ordres de critiques ont été opposés à ces conclusions.

1° Certaines mettent en doute le rôle de l'hydrémie dans l'oligémie des néphrites œdémateuses.

On ne pourrait mesurer d'une façon concluante la dilution sanguine d'après la concentration des protéines dans le plasma, par dosage des albumines ou par réfractométrie. L'hypoalbuminose pourrait être due à une diminution de la quantité totale des protéines du plasma dans l'organisme et non à l'augmentation de volume du plasma. ACHARD et CODOUNIS, LINDER, LUNDSGAARD, VAN SLYKE et STILLMANN.

Seule la détermination de la masse sanguine pourrait préciser cette solution. Cette mesure est pratiquée essentielle-

ment par injection de substance colorée et dosage par la méthode colorimétrique. Mais l'interprétation des résultats reste incertaine car il peut y avoir au cours des néphrites, fixation et rétention du rouge congo qui est le plus employé de ces colorants (BENHOLD) ; les résultats ne sont pas concordants (LISTZNER), mais la plupart des auteurs trouvent une diminution de la masse sanguine qu'ils attribuent à la diminution des éléments figurés, le plasma étant peu modifié.

Une autre critique a été adressée à cette pathogénie de la dilution sanguine : l'inconstance de parallélisme entre l'évolution des œdèmes et le taux des hématies ; pour la plupart des auteurs, la persistance d'une anémie nette après résorption des œdèmes ne se verrait que dans les cas mixtes : on devrait alors incriminer la rétention azotée associée (M. LABBÉ et JOLTRAIN).

Au contraire, VOLHARD a vu l'anémie apparaître seulement au moment de la disparition des œdèmes ; il considère cette diminution apparente des hématies comme la conséquence de l'hydrémie ; l'eau, fixée dans les tissus à la période d'œdèmes, se déplaçant ensuite des tissus dans le sang au moment de la diurèse.

2° C'est de même à l'hydrémie qu'il attribue l'anémie des néphrites azotémiques sans œdèmes. Dans de tels cas il n'y aurait pas d'infiltration tissulaire cliniquement décelable, mais seulement rétention aqueuse intravasculaire et migration d'eau des tissus vers le sang, en rapport avec l'azotémie. A l'appui de cette pathogénie, VOLHARD invoque l'action diurétique extra-rénale de l'urée. De même BECHER et JANSEN ont pu constater une telle migration d'eau des tissus dans le sang en donnant de l'urée.

NONNENBRUCH, expérimentalement, après extirpation des reins de lapins a trouvé une diminution des érythrocytes, et l'attribue à l'hydrémie.

En réalité, il n'y a pas d'analogie absolue entre cette modification subite expérimentale et la lente évolution des néphrites chroniques ; et un tel rapprochement ne pourrait guère se faire qu'avec les anuries. D'autre part, c'est à la suite d'une anurie toxique que VOLHARD a observé l'apparition de l'anémie au moment du rétablissement de la diurèse, et il s'agissait ici d'une intoxication ayant pu déterminer une hémolyse. De telles observations n'apportent donc aucune preuve d'un mécanisme de dilution sanguine au cours des néphrites sans œdèmes.

Sans entreprendre une discussion pathogénique qui sortirait du cadre que nous nous sommes fixé, les arguments des auteurs français gardent toute leur valeur pour dénier à la dilution sanguine, l'origine de l'anémie de telles néphrites.

En effet, tout s'oppose à la notion d'hydrémie :

- il n'y a pas d'hypoalbuminose ;
- il n'y a aucun parallélisme entre la diminution du taux des divers éléments du sang : érythrocytes, hémoglobine, leucocytes, albumine, lipides ;
- enfin il semble difficile d'expliquer une anémie grave par une augmentation proportionnelle du volume du plasma, qui devrait alors atteindre des taux double ou triple du volume normal.

L'hypoglobulie constatée au cours des néphrites chroniques sans œdèmes est donc une anémie vraie, par appauvrissement en hématies et non une anémie apparente par hydrémie. Il nous faut discuter dans son mécanisme la part respective des hémorragies, d'une hyperdestruction globulaire, d'un trouble de l'hématopoïèse.

ROLE DES HÉMORRAGIES

Le rôle des hémorragies est indiscutable dans la production des anémies.

On n'observe guère dans de telles néphrites azotémiques les hématuries persistantes capables de déterminer une anémie durable. Mais nous avons vu la fréquence relative d'un syndrome hémorragique associé : épistaxis, hématomèses, et dans nombre d'observations, c'est à la suite d'une hémorragie importante que l'anémie fut constatée ; d'autre part, les saignées répétées dans un but thérapeutique ont pu être à l'origine d'un tel état anémique (FLANDIN et TZANCK).

Cependant dans ces cas mêmes, la formule hématologique et l'évolution furent bien différentes de celles qu'on observe dans les anémies post-hémorragiques : il n'y avait pas de signes de rénovation sanguine ; et loin de se réparer rapidement la déglobulisation persista d'une façon durable en l'absence de nouvelle spoliation sanguine.

Enfin dans 8 sur 10 des observations, l'état anémique fut reconnu avant toute manifestation hémorragique.

Ainsi les déperditions sanguines abondantes peuvent déclencher une hypoglobulie plus ou moins grave mais ne suffisent pas à expliquer l'anémie durable et hypoplastique des rétentions azotées.

ROLE DE L'HÉMOLYSE

Le mécanisme de l'anémie a été très discuté : l'hypoglobulie est-elle due à un trouble de l'hématopoïèse ou à une hyperdestruction globulaire ?

Pour préciser la part d'une hyperhémolyse, nous indiquerons le résultat des travaux portant sur la résistance globulaire, la recherche des hémolysines, l'étude des indices cliniques, biologiques et anatomiques d'une hyperdestruction globulaire.

La résistance osmotique des hématies a été étudiée par le procédé de VAQUEZ-RIBIERRE, des solutions salées à concentration décroissante avec les hématies déplasmatisées et le sang total. Les résultats n'en sont pas absolument concordants. Une diminution légère a été signalée dans quelques rares observations (WIDAL, in thèse de Mme OUTZEKOWSKI). Dans l'énorme majorité des anémies azotémiques la résistance globulaire est normale (CECONI, PIERRACCINI, GRIVA et ASINELLI, BERG, HILL, TAREJEW). Observations personnelles (4, observation I ; 3, 5, observation II ; 4, 2, et 3, 6 ; observation IV ; 4, 5, observation VI.

La recherche des hémolysines dans le sérum ne permet pas d'y déceler le principe hémolytique : auto, iso, en hétérolysines. Signalons que, au cours de ces anémies, LÉOPOLD, MAC KEE et PONDER avaient trouvé dans les urines des substances hémolytiques, mais BROWN et ROTH dans des recherches ultérieures ont montré que ces substances étaient plus abondantes encore au cours des néphrites sans anémie.

Parmi les indices d'une hyperdestruction globulaire,

nous n'insisterons pas sur les signes cliniques : splénomégalie et ictère. La rate n'est jamais augmentée de volume ; le teint des anémiques est souvent bistré, un peu jaunâtre, mais nullement ictérique.

Au contraire, l'étude des pigments biliaires fournit des arguments de grande valeur contre le mécanisme d'hyperhémolyse.

En effet, il n'y a pas d'augmentation du taux de la bilirubine dans le sérum ni dans l'urine. STRAUSS et HAHN, GRIVA et ASINELLI ont trouvé toujours une bilirubinémie normale, par la méthode de VAN DEN BERG.

Dans une étude portant sur 45 cas, TAREJEW trouve moins de 0 mgr. 4, souvent même de simples traces. Les chiffres bas étaient de règle dans l'anémie brightique franche ; les chiffres élevés sont notés seulement dans 5 cas où s'associaient des complications septiques ou des signes de défaillance cardiaque. Par la diazo-réaction limite de ET. CHABROL, CHARONNAT et BUSSON, nous avons obtenu des résultats identiques. GILBERT et HERSCHER avaient insisté sur la surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et en faisaient un argument en faveur de la théorie hémolytique. Au contraire, VAN DEN BERG, FORSTER et FORSTNER, FISCHLER, HELD, sont d'accord sur la pauvreté en pigment biliaire du sérum des brightiques.

Dans les urines on ne constate pas d'urobilinurie même lorsque surviennent des complications, telles que infection intercurrente ou insuffisance cardiaque, qui auraient pu provoquer l'élimination de ce pigment. Certains auteurs (T...) considèrent ce fait comme d'une certaine importance pour le diagnostic de l'insuffisance rénale.

Nous n'insisterons pas sur le dosage de la stercobiline dans les fécès ; son taux serait abaissé au cours des azotémies graves mais un tel dosage reste approximatif.

Enfin, fait important, la teneur du suc duodéal en urobiline et en urobilinogène est normale (BROWN et ROTH) ; il n'y a pas de pléiochromie de la bile.

Signalons accessoirement qu'on n'a pas constaté d'hémoglobulinémie.

A la suite des travaux de M. LOEPER sur les anémies de cancéreux et de la constatation dans de tels cas d'une hypocholestérinémie, la cholestérine est considérée comme une substance antihémolytique ; or, dans les observations d'anémie des brightiques, son taux est normal ou très souvent augmenté.

L'examen hématologique ne fournit pas non plus d'arguments en faveur d'un processus hémolytique : la valeur globulaire reste sensiblement normale ou légèrement abaissée dans les anémies de moyenne intensité, l'anisocytose n'est pas très marquée ; et surtout on ne trouve pas les signes d'une nette réaction médullaire qui est commune dans les anémies hémolytiques ; peu de myélocytes, peu ou pas d'hématies nucléées. Quant au chiffre des réticulocytes, il reste sensiblement normal ; il n'y a donc pas de crise réticulocytaire.

Signalons toutefois que dans l'observation de WIDAL, il y avait beaucoup d'hématies granuleuses. Les travaux italiens (SALARIS et NOLLI) insistent sur les hématies sphéroïdales analogues à celles de l'ictère hémolytique.

La ponction sternale a été faite dans trop peu de cas pour que nous puissions tirer argument de ses résultats. Dans les anémies hémolytiques, on observe une forte augmentation du pourcentage des cellules érythropoïétiques par rapport aux cellules myéloïdes qui passe de 20 % à 40 et 60 %. C'est une modification inverse de ce rapport que nous avons observée dans les anémies des néphrites (DREYFUS).

Un dernier ordre d'arguments peut être invoqué : les lésions anatomiques.

VOLHARD ayant constaté une augmentation du dépôt de fer dans le foie et la rate, admet l'existence d'une anémie par hyperdestruction des érythrocytes, qu'il attribue à la rétention de substances toxiques hémolysantes. Une telle hémossidérose n'a été retrouvée qu'inconstamment, nous l'avons vu. On a pu, d'autre part, attribuer cette surcharge ferrique non pas à une hyperdestruction globulaire, mais seulement à l'accumulation du fer non employé du fait de la diminution de l'érythropoïèse. Rappelons surtout que la constatation dans la pulpe splénique d'une réaction macrophagique avec surcharge pigmentaire serait banale dans les anémies graves et ne permettrait pas de rapporter cette anémie à un processus hémolytique (AUBERTIN).

En conclusion, l'anémie des néphrites azotémiques ne présente aucun caractère hémolytique. Le taux normal de la bilirubine dans le sang, de l'urobilinogène et de l'urobiline dans le suc duodénal, les caractères hématologiques de l'anémie permettent d'éliminer ce processus d'hyperdestruction globulaire.

Au contraire, divers arguments sont en faveur d'un trouble grave de l'hématopoïèse.

Les arguments en faveur d'un processus d'hypofonctionnement de la moelle osseuse sont de deux ordres :

- d'une part l'absence de signes de la série hémolytique ;
- d'autre part la discrétion des signes hématologiques de rénovation sanguine.

Absence ou rareté des myélocytes et des hématies nucléées, absence de crise réticulocytaire.

ZONDEK a proposé pour étudier la fonction de la moelle osseuse, l'examen du sang, 45 minutes après ingestion de 0,1 de thyroïdine. TAREJEW, par cette méthode, a trouvé dans les néphrites sans insuffisance rénale une augmentation de un million et plus (chiffres normaux), dans les anémies azotémiques une augmentation très insuffisante (100.000 - 200.000) des érythrocytes.

L'examen de la moelle osseuse prélevée par ponction sternale fournit un argument du même sens en montrant une diminution relative des éléments érythroblastiques.

L'examen anatomique de la moelle ne permet pas de conclusions absolues : dans certains cas elle était entièrement grasseuse sans aucun signe de réaction ; plus souvent très rouge en pleine reviviscence.

Ce contraste fréquent entre l'absence de signes de rénovation sanguine dans le sang circulant et l'état d'hyperactivité de la moelle osseuse est d'interprétation difficile. Nous n'en aurons l'explication précise que lorsque seront connus les principes qui règlent le passage des éléments figurés de la moelle dans le sang.

Ainsi l'anémie des néphrites avec rétention azotée semble due essentiellement à un trouble de l'hématopoïèse ; mais des constatations discordantes ne permettent pas de refuser d'une manière absolue toute part à un processus associé d'hyperdestruction globulaire. Et on a pu (ISHIDA) incriminer la double action d'une substance toxique qui inhiberait l'érythropoïèse dans la moelle et détruirait les érythrocytes dans le sang circulant au moment de son passage dans la veine rénale.

CAUSE DE L'ANÉMIE

Un dernier ordre de recherches nous reste à exposer, le plus important, car il s'efforce de préciser quelle est la cause même de l'anémie, quel est le facteur anémiant.

Diverses hypothèses ont été envisagées nous l'avons vu :

1° l'insuffisance d'apport des éléments constitutifs de l'hématie par trouble vasculaire,
trouble alimentaire,
trouble carentiel.

2° la toxicité des produits de rétention, et spécialement des dérivés azotés.

3° l'action toxique ou infectieuse de la cause même de la néphrite.

TROUBLES DE L'HÉMATOPOIÈSE PAR INSUFFISANCE CIRCULATOIRE

Les auteurs allemands avaient émis l'hypothèse d'un hypofonctionnement médullaire par mauvaise circulation dans les organes hématopoïétiques ; cette explication serait particulièrement applicable aux néphroscléroses sans insuffisance rénale, avec hypertension, où l'on connaît la fréquence des spasmes vasculaires. Mais dans de tels cas, la pâleur des malades est due uniquement au spasme des artérioles périphériques, et l'examen du sang prélevé par ponction veineuse montre l'absence d'anémie vraie.

ROLE DE L'ALIMENTATION

Le rôle de l'alimentation doit être considéré sous deux aspects très différents ; d'une part, du fait de la dénutrition qu'entraîne un régime insuffisant et déséquilibré ; d'autre part du fait de l'apport toxique qu'elle constitue dans un organisme qui élimine mal, et qui peut transformer les éléments normaux de la ration alimentaire en produits toxiques de désintégration.

CARENCE EXTRINSÈQUE : *alimentaire*

La diminution de régénération sanguine est-elle due à la *dénutrition* : jeûne, régime hypocalorique, pauvre en albumines, surtout, car les éléments azotés sont nécessaires à l'élaboration du stroma-globulaire.

La perte des albumines, du fait de l'albuminurie de longue durée, et d'un régime pauvre en albumine avait été incriminée par ASKANAZY, COSTA, ASHE, GRIGNANI.

En réalité, il n'y a aucun rapport entre l'importance et la durée de l'albuminurie et la déglobulisation. On ne trouve pas d'anémie dans les néphropathies telles que néphroses, lipéïdiques où l'albuminurie est massive (WILBUR et BROWN), pas d'anémie grave et durable dans les néphrites albuminuriques et hydropigènes, mais seulement dans les néphrites avec rétention azotée où l'albuminurie reste discrète (AUBERTIN et YACOEL).

Le régime pauvre en albumines ne semble pas avoir plus de rôle pathogénique. Il n'est pas rare de découvrir une anémie grave au cours d'une néphrite azotémique jusqu'à méconnue et au régime normal. BROWN et ROTH examinant des malades mis au régime hypocalorique et hypoalbumineux, depuis six mois ou un an constatent sur 10 cas

d'hypertension artérielle sans insuffisance rénale, 1 seul cas d'anémie, et explicable par des hémorragies nasales, sur 10 cas de néphrite chronique avec insuffisance rénale, 8 cas d'anémie plus ou moins intense.

En résumé, la cachexie, le régime hypocalorique et hypoalbumineux ne sauraient être la cause essentielle de l'anémie. Il est impossible d'affirmer qu'ils n'ont pas un rôle adjuvant.

ROLE TOXIQUE

Mais le rôle de l'alimentation doit être envisagé comme important sous un angle tout différent : rôle toxique. C'est en effet aux dépens des constituants de la ration alimentaire que peuvent se former des substances toxiques et spécialement certains éléments aminés dont nous verrons ultérieurement l'importance.

Au cours des insuffisances rénales une telle transformation est rendue plus facile du fait de la rétention fermentaire et de l'hypercrinémie, accumulation dans le sang des substances endocriniennes (M. LOEPER). En réalité lorsque l'affection rénale se prolonge, « la sécrétion des glandes s'épuise du fait de la rétention qui encombre les parenchymes, en paralyse l'activité productrice, en altère les éléments cellulaires et en supprime les fonctions » ; et, à la période terminale des néphrites, il y a affaissement de l'amylase et de la lipase (A. CLERC). Mais la pepsinémie persiste en raison de la longue intégrité de la sécrétion gastrique. Et nous avons pu noter ainsi dans plusieurs observations (obs. V..., A...), le pouvoir protéolytique du sérum, à une phase avancée de l'évolution.

D'autre part, l'état d'acidose, si fréquent chez les brigh-

tiques accroît encore l'activité de cette pepsine, de même qu'il a pu, nous le verrons, favoriser la transformation d'un acide aminé en amine.

Il est donc logique d'attribuer à cette pepsinémie un rôle dans les troubles urémiques, du fait des transformations qu'elle entraîne du substratum protéique des tissus. C'est parmi les produits de désintégration des protides que se trouvent sans doute les éléments anémifiants. Et l'importance du régime alimentaire ne résulte pas tant des troubles carentiels que détermine sa restriction, que de l'apport toxique qu'entraîne un régime azoté, en raison des transformations qu'il subit dans l'organisme en état d'insuffisance d'élimination rénale.

CARENCE INTRINSÈQUE : RÔLE DES TROUBLES DIGESTIFS

Dans l'anémie pernicieuse, les troubles digestifs ont une importance pathogénique de premier plan. L'examen y révèle presque toujours des modifications importantes du chimisme gastrique : hypochlorhydrie, anachlorhydrie, achylie totale même (KNUD FABER). CASTLE, dans une série de travaux remarquables démontre expérimentalement qu'une déficience gastrique intervient dans la genèse du symptôme anémique et incrimine la disparition du pouvoir antianémique de l'estomac : facteur intrinsèque, principe de CASTLE.

Au cours des néphrites azotémiques, les troubles digestifs sont d'observation courante : anorexie, vomissements, diarrhée ; mais jamais on ne note la glossite dite de HUNTER, souvent retrouvée en cas de maladie de BIERMER, et surtout le chimisme gastrique n'est pas modifié. Dans tous les cas où il a été pratiqué (observations de WIDAL, LABBÉ ; observation I, IV), le tubage a montré une sécrétion normale,

jamais d'achylie, d'anachlorhydrie, ni même d'hypochlorhydrie.

Il semble donc que le rôle d'une carence en principe antianémique gastrique, ne peut être discuté ; mais nous n'avons pu vérifier l'intégrité des autres segments du tube digestif et en particulier du duodénum qui posséderait les mêmes propriétés antianémiques (SHARP, MAC KEAN).

La substance anti-pernicieuse est apparentée par STRAUSS et CASTLE à la vitamine B (principe antipellagreuX). Au cours de la pellagre on a pu observer une réaction mégalo-blastique (KRJUROV). Expérimentalement une anémie macrocytaire a pu être provoquée chez le singe par un régime carencé en vitamine B : riz décortiqué et pain blanc ; cette anémie cédait expérimentalement et cliniquement à l'injection de levure de bière. Mais tous les résultats ne sont pas concordants. WILS au cours de ses travaux sur l'anémie macrocytaire tropicale dénie tout rôle à l'avitaminose B qu'il avait d'abord incriminée.

Nous n'avons pas à discuter ici le rôle antianémique de la vitamine B. L'apparition d'anémies au cours de néphrites soumises à un régime sinon équilibré, du moins nullement carencé en aliments frais permet d'éliminer ce mécanisme d'anémie par avitaminose ; l'administration de levure de bière, chez deux de nos malades (obs. I et V) ne semble avoir eu aucune influence sur leur déglobulisation.

Ainsi le rôle d'un régime alimentaire hypocalorique ou mal équilibré apparaît, sinon négligeable, du moins accessible. Rien ne permet d'invoquer une carence intrinsèque en facteur antianémique.

La cause de la déglobulisation doit être recherchée dans une atteinte toxique de la moelle osseuse qui inhibe la fonction érythrocytaire.

ACTION TOXIQUE DES DÉRIVÉS AZOTÉS DE RÉTENTION CONSÉCUTIVE A L'INSUFFISANCE RÉNALE

La coïncidence de cette anémie et de la rétention azotée devait faire rechercher le principe anémiant parmi les dérivés azotés.

C'est *l'urée* elle-même qu'incriminent d'abord WIDAL et ses collaborateurs ; AUBERTIN et YACOEL.

De fait, l'anémie ne se voit guère qu'au cours des néphrites avec azotémie élevée ; on a pu noter entre l'évolution des deux symptômes un certain parallélisme ; au contraire, dans les néphrites sans azotémie, le taux globulaire est généralement normal.

Mais un tel rapport est loin d'être constant. Au cours des néphrites aiguës, des anuries, de l'insuffisance cardiaque, le taux de l'urée sanguine s'élève souvent sans que le taux des hématies se modifie. Au cours des néphrites chroniques azotémiques, il n'y a aucun rapport entre l'intensité de l'un et l'autre symptôme, et bien souvent aucun parallélisme entre leurs modifications évolutives.

Taux de l'urée sanguine et des érythrocytes :

Observation	Urée	Hématies
I	2,50	2.300.000
	1,48	2.320.000
	1,32	2.940.000
II	1,72	1.600.000
	1,60	1.860.000
	2,97	1.220.000
III	0,54	2.940.000
	1,08	1.720.000
IV	2,10	2.320.000
V	2,50	1.640.000
	1,80	2.000.000
VI	2,75	3.780.000
VII	1,24	1.200.000
	1,64	1.900.000
VIII	0,50	2.017.000
	0,75	1.998.000

Un tableau comparatif mettant en parallèle le taux de l'urée sanguine et le taux des érythrocytes dans nos observations personnelles fournit l'exemple d'une telle dissociation.

Dans l'observation VI, l'anémie est très discrète malgré une azotémie très élevée ; dans l'observation VIII, le taux des hématies reste aux environs de 2.000.000 par mm³, avec une urée sanguine à 0, 50 et 0,75 pour 1.000 ; dans l'observation III, la déglobulisation est notable déjà, alors que

l'hyperazotémie est minime et que seule l'élévation de la constante d'AMBARD prouve la gravité de l'atteinte rénale.

D'autre part, l'urée ne possède pas l'action hémolysante que certains travaux lui attribuèrent, ou du moins un tel pouvoir ne semble pas avoir d'applications en clinique ; son injection en solution isotonique ne déterminerait pas de diffusion de l'hémoglobine. Cependant à côté de l'action mécanique de la tension osmotique (tonolyse), M. ACHARD a insisté sur l'action hémotoxolytique de l'urée ; on l'observerait même en solution isotonique lorsque l'urée atteint un taux très élevé, qu'on ne rencontre pas en clinique.

L'acide urique, dont la rétention est précoce, dans les insuffisances rénales, n'a pas d'action toxique.

Quant à la créatinine, un rôle essentiel lui avait été attribué par BROWN et ROTH, se basant sur sa forte élévation dans 94 % des anémies des néphrites, contrôlée par les méthodes de FOLIN, de ROSENBERG ; d'autre part, sur le parallélisme entre la déglobulisation et la rétention de créatinine. Mais les auteurs qui étudièrent spécialement cette rétention : FISHER, BECHER, DÉROT, n'ont pu retrouver un tel parallélisme.

Expérimentalement la créatinine n'a pas de toxicité propre, ni d'action déglobulisante. Elle semble seulement le témoin d'un trouble grave du fonctionnement rénal.

L'excès d'urée et de créatinine dans le sang ont donc seulement la valeur d'un test biologique indiquant un état d'intoxication, probablement par des substances azotées incomplètement métabolisées. C'est sur le rôle de ces substances qu'ont porté les travaux récents.

ROLE DES AUTRES DÉRIVÉS AZOTÉS

Reprenant à un siècle de distance l'hypothèse de BRIGHT sur le rôle des poisons intestinaux dans les phénomènes toxiques de l'urémie, les auteurs modernes s'attachent à préciser l'importance des dérivés azotés provenant des fermentations intestinales : dérivés que caractérise la réaction xantho-protéique, polypeptides, éléments aminés. Nous étudierons successivement le rôle de ces substances dans l'anémie des néphrites.

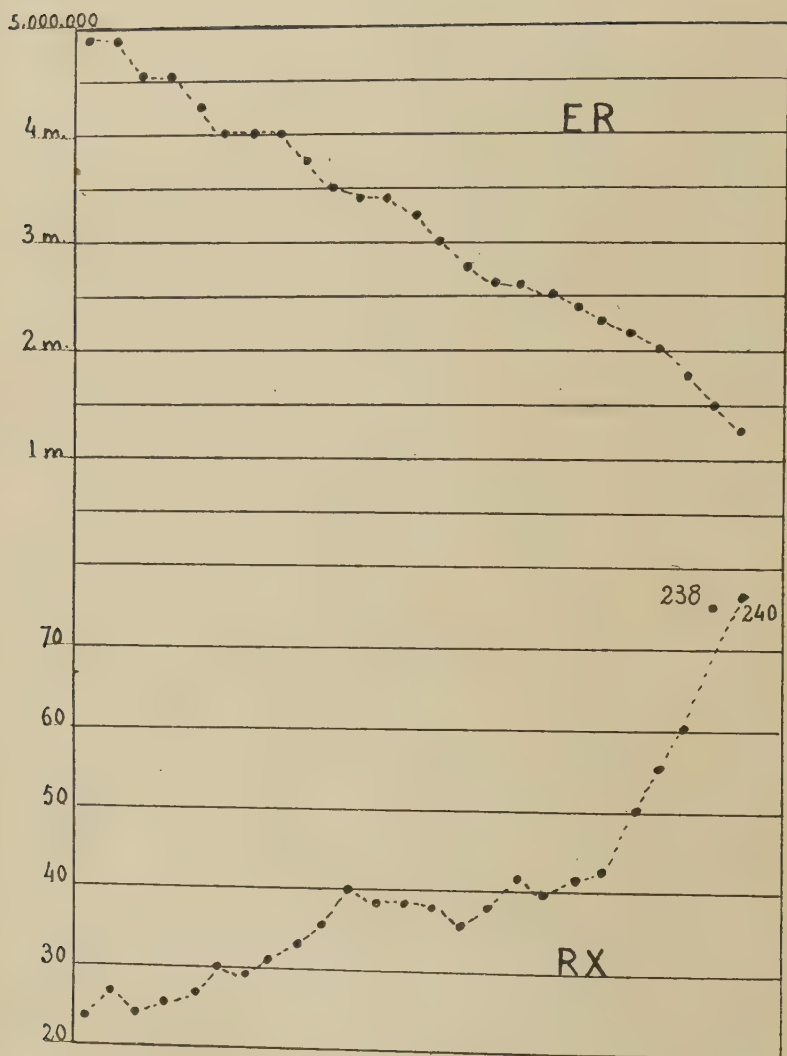
RÉACTION XANTHO-PROTÉIQUE

Ce sont les auteurs allemands et en particulier BECHER, qui ont mis au point la réaction xantho-protéique et déterminé les substances qu'elle caractérise.

Cette réaction s'obtient en faisant agir l'acide nitrique concentré sur un échantillon de filtrat trichloro-acétique. La teinte jaune obtenue est mesurée au colorimètre par comparaison avec une échelle arbitraire préparée avec du bichromate de potasse : la réaction normale est de 23 ; à l'état pathologique elle peut s'élever jusqu'à 150, 250 et plus. Il n'y a qu'un parallélisme inconstant entre son élévation et celle de l'urée, d'après les recherches de RATHERY et de ses élèves.

a) Par cette réaction, BECHER, NYLANDER, TAREJEW ont noté un parallélisme net entre le degré d'anémie et l'intensité de la réaction xantho-protéique ; cette élévation pouvant atteindre des taux très élevés dans les anémies graves.

b) D'autre part, au cours des affections telles que néphrites aiguës, insuffisance cardiaque, maladies fébriles qui



25 cas de mal de Bright disposés selon la chute du chiffre glomulaire ER et la réaction xanthoprotéique RX (progression inverse de 22 à 240, indice du colorimètre d'Antenrich). — *In Tarefew.*

s'accompagnent de rétention uréique sans élévation de la réaction xantho-protéique. BECHER note l'absence de déglobulisation.

c) Enfin la réaction xantho-protéique peut être élevée en dehors de toute lésion rénale dans l'endocardite lente, la pneumonie grave, l'anémie pernicieuse, l'obstruction intestinale et les maladies du foie. Et la déglobulisation est habituelle dans certaines de ces affections.

La réaction normale est due aux amino-acides aromatiques tyrosine et tryptophane ; elle est augmentée du fait du passage dans le sang de corps normalement éliminés par le rein : éthers sulfureux du phénol, du crésol, de l'indoxyl, oxy-acides aromatiques et pour une petite part, indican et diphénol.

On a cherché à étudier isolément quelques-uns de ces produits. Parmi ces toxiques d'origine intestinale, les corps phénoliques seraient directement responsables de l'anémie (BECHER). Expérimentalement et cliniquement, par l'étude des intoxications accidentelles, on sait que les phénols sont des poisons du sang et transformeraient l'hémoglobine en méthémoglobine. En réalité, l'intoxication aiguë par les phénols n'est nullement comparable à une intoxication chronique telle que pourrait la réaliser l'insuffisance rénale. Et BECHER lui-même n'aboutit pas à des conclusions formelles.

Peut-être est-il prématuré d'affirmer la relation directe entre l'anémie et la rétention des corps aromatiques et des acides gras ; les résultats obtenus par les auteurs italiens SALARIS et NOLLI ne confirment pas le parallélisme du taux des hématies et de la réaction xantho-protéique.

D'autre part, la théorie de BECHER qui rattache à un processus de fermentation intestinale la formation des dérivés aromatiques semble trop exclusive et pour RATHERY, ils pourraient être sous la dépendance de l'état du foie.

DÉRIVÉS AMINÉS

L'action des dérivés aminés a retenu l'attention de nombreux auteurs, et les communications de notre maître, M. le Professeur LOEPER ont précisé le mode de formation des aminés biologiques et leur traduction clinique. Les acides aminés produit de désintégration des protides alimentaires sont susceptibles de subir une réaction dite de décarboxylation qui les transforme en amines toxiques (GUGGENHEIM).

De telles amines seraient-elles responsables de l'anémie des néphrites ?

En faveur de cette théorie plaident des arguments expérimentaux.

L'histamine et l'indol ne semblent avoir sur les hématies qu'une action très faible ou nulle ; il nous faut au contraire insister sur le pouvoir anémiant de la tyramine et de l'hydroxylamine.

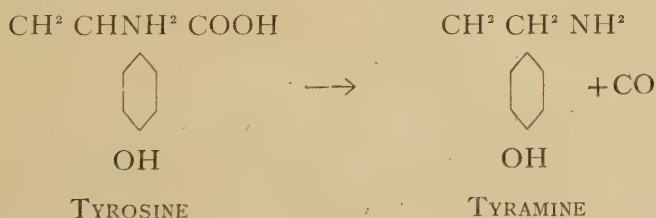
Les modifications du sang, sous l'influence de la tyramine n'ont pas été notées par HANKE et KOESSLER. Par contre, IVAO, HESS et MULLER expérimentant sur des cobayes, LEITER, GOGNY sur des lapins, ont obtenu avec des doses de tyramine de l'ordre de un centigramme des anémies dont les caractères méritent d'être précisés : diminution des globules rouges, baisse moins marquée de l'hémoglobine, et par suite augmentation de la valeur globulaire ; anisocytose, poïkilocytose ; présence d'hématies nucléées et de plus nette crise réticulocytaire ; à l'autopsie des animaux, IVAO constate la sidérose de la rate et du foie.

L'hydroxylamine est connue depuis longtemps comme poison méthémoglobinisant (ERLICH, PAPPENHEIM). ROSENTHAL, WISLICKI et KOLLECK ont noté les caractères particuliers de cette anémie expérimentale : mégalocytose, aug-

mentation de la valeur globulaire, et surtout apparition d'hématies nucléées, notamment de mégalo blastes : réaction réticulocytaire (GOGNY).

Mais l'existence même de ce corps dans l'organisme a été discutée ; les divers examens n'ont jamais permis de le mettre en évidence et HEUBNER conteste la possibilité de sa formation par dégradation des acides aminés. Mais il pourrait provenir peut-être des nitrates que contiennent les végétaux de l'alimentation. En effet, BLOM, LINDSEY et RHINES ont obtenu, sous l'influence d'espèces microbiennes diverses et en particulier du bactérium coli, la réduction des nitrates en nitrites puis en hydroxylamine. On peut donc concevoir sa formation aux dépens des nitrates sous l'influence de la flore bactérienne du tube digestif.

La production de tyramine au dépens des protéides alimentaires, des acides aminés est au contraire bien connue. Cette amine existe dans les produits de putréfaction de la viande. Elle dérive de la tyrosine par décarboxylation :



Une telle réaction est obtenue in-vitro sous l'influence de certaines espèces bactériennes ; une certaine réaction acide du milieu est utile à cette transformation d'un acide aminé inoffensif en amine toxique.

Le brightique azotémique constitue un terrain particulièrement favorable, car on sait la fréquence d'une part des fermentations intestinales, d'autre part de l'acidose chez de tels malades.

Les dosages pratiqués dans le service de notre maître, le Professeur LOEPER, apportent un élément de plus et méritent d'être discutés.

Observation DER...

Erythrocytes : 1/720.000, urée sanguine, 1 gr. 10.

Imidazols (histamine) : 1,8 mgr. pour 1.000.

Tyramine : 4,7 mgr. pour 1.000.

Rapport $\frac{H}{T}$ = 38 %.

Observation ARN...

Erythrocytes : 1.220.000, urée, 2 gr. 97.

Histamine : traces.

Tyramine : 7,1.

Observation WILL...

G. R. : 2.300.000, urée, 2,50.

Histamine : 0.

Tyramine : 1,7.

Observation S...

G. R. : 3.780.000, urée, 5,80.

Histamine : 2,7.

Tyramine : 4,1.

De tels résultats sont insuffisants pour permettre une conclusion : cependant notons les taux très élevés de tyramine et du rapport $\frac{H}{T}$ dans les deux premières observations.

Mais il y a au point de vue hématologique opposition formelle entre l'anémie des néphrites azotémiques et l'anémie provoquée expérimentalement par ces amines : dans celles-ci, les hématies nucléées sont nombreuses, la crise réticulo-cytaire intense ; dans les premières, la formule témoigne d'une hypoplasie médullaire.

Une telle étude n'est qu'à son début.

L'anémie est peut-être due à la combinaison de plusieurs éléments aminés ; peut-être à un dérivé que nous ne connaissons pas encore ; peut-être enfin faut-il incriminer une association à une substance grasse, réalisant un véritable complexe protéo-lipidique comme dans l'anémie des cancéreux (M. LOEPER).

C'est donc dans le doute que nous terminons ces investigations à la recherche du facteur anémiant, mais il semble que l'étude des dérivés aminés en permettra la découverte.

— Ces diverses théories font de l'anémie la conséquence de l'atteinte rénale.

Il en est d'autres qui reconnaissant le lien clinique qui les unit, dénie tout lien pathogénique entre les deux éléments : sanguin et rénal.

ROLE ANÉMIANT DE L'AGENT INFECTIEUX OU TOXIQUE QUI PROVOQUA LA NÉPHRITE

Délaissant l'hypothèse d'une atteinte toxique par les produits de rétention, certains auteurs ont incriminé à l'origine de l'anémie la même cause infectieuse ou toxique qui entraîna l'altération rénale.

Cette pathogénie, que l'on invoque à juste titre pour les altérations aiguës rénale et sanguine d'ordre infectieux ou toxique (saturnisme), serait particulièrement séduisante dans les cas où l'on retrouve à l'origine de la néphrite chronique une cause susceptible de léser en même temps le sang (grossesse, saturnisme) ; encore ne serait-elle bien établie que par une évolution parallèle des troubles rénaux et sanguins.

Or, nous l'avons vu, l'étiologie de la néphrite chronique est loin d'être univoque, et rien ne permet d'attribuer un rôle anémiant à la scarlatine, aux angines, au rhumatisme, qui déterminèrent la lésion rénale. D'autre part, c'est à une phase tardive de l'évolution de l'insuffisance rénale, et longtemps après l'incident initial, qu'apparaît l'anémie. Il semble donc qu'une telle interprétation ne soit pas applicable dans la majorité des cas.

Pour d'autres auteurs, aucun lieu pathogénique ne relie la néphrite et l'anémie (RIBIERRE).

L'absence de parallélisme entre l'évolution de l'anémie et l'évolution de la néphrite en constituerait la preuve ab-

solue. Dans une observation de P.-E. WEIL, le taux des hématies de 2.100.000 avec azotémie à 1 gr. 15 se releva à 3.600.000, alors que persistaient les signes d'insuffisance rénale : urée sanguine, 1 gr. 20 ; albumine, 3 gr. ; troubles de l'élimination de la phénolsulfonc-phtaleine. On a de même signalé l'amélioration de l'anémie sous l'influence de la thérapeutique, sans modification des signes rénaux.

Il semble qu'il s'agissait alors de cas complexes, où le syndrome azotémique n'était pas pur, et l'existence d'œdèmes et d'hémorragies pouvait entraîner des aggravations transitoires de la déglobulisation.

On peut donc admettre avec RIBIERRE, que l'atteinte rénale qu'un des éléments d'un processus plus général, mais appliquer à de tels cas l'étiquette de « désordre général vasculo-cardio-rénal » (BROWN et ROTH), ne fait que reculer le problème sans le résoudre.

ANÉMIES DE TYPE PERNICIEUX ET NÉPHRITE

La fréquence des altérations rénales dans les anémies pernicieuses, signalée par AUBERTIN, a fait l'objet de discussions multiples : elles tendaient à prouver soit que l'anémie avait déterminé des lésions de dégénérescence au niveau des reins, soit que les lésions rénales avaient entraîné l'anémie.

La constatation d'anémies graves de type pernicieux au cours des néphrites azotémiques, soulève des problèmes identiques. Les auteurs de langue allemande considèrent qu'il n'y a dans ce cas que coïncidence d'anémie pernicieuse et de troubles rénaux (FISHBERG, NAGELI, MAKAROW).

Les auteurs français, au contraire, admettent qu'un état d'anémie de type pernicieux peut se développer lors d'une néphrite chronique, et la fréquence relative de telles associations élimine cette hypothèse de simple coïncidence.

Certains caractères hématologiques rapprochent ces anémies de la maladie de Biermer : hyperchromie, anisocytose, macrocytose.

D'autres l'en distinguent : on n'y trouve pas, en effet, de mégalo blastes, grands érythro blastes primordiaux, avec protoplasma basophile, polychromatophile ou hyperchrome et noyau volumineux, mais seulement des macrocytes, grandes hématies de la lignée définitive, présentant toujours des traces de leur maturation incomplète, des reliquats de basophilie. D'ailleurs, si la présence de mégalo blastes est considérée par certains auteurs (NAEGELI, CHEVALLIER), comme caractéristique de l'anémie biermérienne, pour d'autres (AUBERTIN, LAUBRY et MARCHAL), cette opinion est hasardée et inexacte ; la distinction entre mégaloblaste et macroblaste n'est pas admise par tous les hématologistes.

Il faut insister sur un autre caractère distinctif : l'absence de troubles du chimisme et de la sécrétion gastriques.

D'autre part, l'évolution n'a pas toujours l'allure progressive, ni l'hépatothérapie, l'influence heureuse qui sont de règle dans la maladie de Biermer.

Enfin, et surtout, tous les intermédiaires existent entre les anémies communes et les anémies graves des néphrites ; leurs circonstances d'apparition sont identiques. Il semble donc arbitraire de se baser sur des modalités hématologiques, que beaucoup considèrent comme nullement caractéristiques, pour attribuer une étiologie et une signification différentes aux variétés diverses d'une même anémie.

Nous n'avons pas à discuter ici de l'autonomie de la maladie de Biermer, ni de ses rapports avec les anémies graves symptomatiques. Soulignons seulement que le terme d'anémie de type pernicieux, que l'on réserve aux formes graves de l'anémie des néphrites, en précise les caractères hématologiques, sans préjuger de leur place nosologique.



RÉSUMÉ PATHOGÉNIQUE

L'anémie des néphrites azotémiques n'est pas due à la dilution sanguine : c'est une anémie vraie.

Les hémorragies n'ont, dans son mécanisme, qu'un rôle adjuvant.

Aucun argument ne plaide en faveur d'un hyper-hémolyse.

L'anémie est due essentiellement à un hypofonctionnement médullaire.

Un apport insuffisant en éléments nécessaires à l'hématopoïèse peut être considéré comme une cause accessoire, mais ne suffit pas à expliquer la déglobulisation.

La cause même de l'anémie doit être recherchée parmi les produits azotés de rétention. L'urée et la créatinine n'en sont pas responsables. Il est légitime d'incriminer des éléments azotés incomplètement métabolisés ; les dérivés aromatiques et les éléments aminés, sans que la preuve de leur action anémianta puisse être donnée.

Il s'agit là de conclusions schématiques dont la complexité des cas cliniques oblige à diminuer la netteté.

TRAITEMENT

Un traitement rationnel devrait avoir un double but : diminuer la rétention azotée, relever le chiffre des hématies. Le régime a une particulière importance ; il faut atténuer la sécrétion peptique de l'estomac par une alimentation végétale et non carnée ; utiliser les végétaux alcalins et des substances chimiques alcalines pour combattre l'acidose ; restreindre la ration azotée. Par l'administration d'aliments frais, éviter le danger d'une carence en vitamines.

Contre la déglobulisation, on a employé avec des résultats variables le fer, l'arsenic. Deux thérapeutiques surtout seront mises en œuvre les transfusions sanguines, l'hépatothérapie.

P.-E. WEIL et LAMY, CH. FLANDIN et A. TZANCK préconisent les transfusions répétées, de 150 à 200 cc. au plus, et injectées lentement. Ainsi on n'aurait guère à craindre d'accidents d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, pas de baisse de la diurèse ni d'augmentation de l'urée sanguine.

Par cette méthode on a pu obtenir une très nette augmentation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine. En règle, l'urémie continue à évoluer, malgré la disparition de l'anémie ; dans un cas, CH. FLANDIN et TZANCK, ont vu l'amélioration de l'anémie entraîner secondairement une baisse de l'azotémie.

L'hépatothérapie a donné de même de bons résultats à C. LIAN ; M. LABBÉ, BOULIN et JUSTIN-BESANÇON. L'ingestion de foie de veau n'entraîna pas l'augmentation de l'azotémie, malgré la ration considérable de protides à laquelle elle soumettait les malades. Il paraît plus prudent d'employer des extraits injectables. Signalons que, chez une de nos malades, en état d'acidose (observation V...), l'injection d'un tel extrait fut suivie de l'apparition d'œdèmes.

Les résultats immédiats de cette thérapeutique sont souvent favorables, mais la gravité de l'atteinte rénale et des troubles concomitants d'auto-intoxication rend illusoire tout espoir de guérison.

OBSERVATION I (Personnelle)

Mme V..., ménagère, 29 ans, entre le 30 janvier 1936 à l'hôpital Saint-Antoine, pour vertiges, asthénie, diminution de l'acuité visuelle.

Antécédents.

Mariée : 1 enfant bien portant.

Pas de scarlatine, pas d'angine.

En 1927, au 5^e mois d'une grossesse, albuminurie 2 gr 50, fausse couche au 7^e mois. L'albuminurie ne reparait qu'en 1931 au 6^e mois d'une seconde grossesse, menée à terme : on n'avait noté alors ni hypertension ni azotémie. Cette albuminurie disparaît rapidement après l'accouchement.

En octobre 1935, l'asthénie s'accroît progressivement et oblige la malade à interrompre son travail, fin décembre. Depuis cette date, de nombreux troubles fonctionnels surviennent complétant le syndrome dit azotémique et hypertensif :

des troubles digestifs, anorexie, vomissements, douleurs abdominales ; des troubles nerveux : asthénie intense, insomnie, anxiété, crampes musculaires ; des épistaxis abondantes ; de la dyspnée au moindre effort, avec palpitations. Enfin une baisse rapide de l'acuité visuelle.

La température reste aux environs de 37°5 ; en 20 jours, la malade a maigri de 2 kgs 500.

EXAMEN le 31 janvier 1936.

Malade dyspnéique, même en position assise ; la respiration légèrement accélérée n'a pas le rythme de Cheyne-Stokes, mais

de fréquentes pauses respiratoires. On note une certaine agitation de l'anxiété.

Faciès pâle : d'une pâleur non point cireuse, mais blafarde.

L'examen décèle des signes d'hypertension avec insuffisance cardiaque, des signes de néphrite chronique, des troubles hémato-logiques.

Examen cardio-vasculaire.

Bruit de galop gauche, dans la partie moyenne du cœur un souffle superficiel que son inconstance fera interpréter comme extra-cardiaque.

Tension artérielle 22-14 ; pouls 80 ; l'artère radiale apparaît nettement indurée à la pression.

Examen pulmonaire.

Syndrome d'épanchement pleural de la base droite, dont la ponction révélera la formule mixte.

Le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal et est douloureux à la palpation.

On note enfin un léger œdème malléolaire, blanc et mou, mais strictement localisé, et notons qu'à cette date il n'y a pas d'autre signe d'infiltration œdémateuse et en particulier d'œdème palpébral.

L'examen neurologique ne montre aucun signe pathologique ; les pupilles en myosis réagissent normalement.

A l'examen ophtalmoscopique, hémorragies péripapillaires. Signalons enfin l'absence de lésions buccales et spécialement de glossite.

Examen rénal.

Pas de douleurs lombaires ; pas de pollakiurie nocturne — urines claires — 1.200 cc. par jour environ. Albumine 3 gr.

Présence de cylindres granuleux.

Urée sanguine 2 gr. 50.

Indoxyle 3 milligr., 8 o/100. Cholestérol 1 gr. 87.

Réserve alcaline 40. pH 7,37.

Syndrome sanguin.

Pâleur des téguments et des muqueuses ; épistaxis abondantes : aménorrhée depuis le 7 décembre et qui persistera. Temps de saignement 7' ; temps de coagulation 5'.

— Numération : G. R. : 2.300.000

G. B. : 12.000

Formule : Polysneutro., 79 ; grands monos, 2 ; moyens, 5 ; lympho, 14. Pas d'hématies nucléées ni de myélocytes.

Hémoglobine, 70 %.

Résistance globulaire, 4.

— Recherche des hémolysines : pas d'autolysines, iso-, ou hétérolysines.

— Matières protéiques totales du sérum 0/00 60 gr.

Sérum albumine 35,5

— globuline 24,5

Sa

— = 1,44.

Sg

— Lipides totaux, 7 gr. 50. Phosphatides exprimés en lécithines, 2 gr. 42.

— Bilirubinémie normale (COTTET).

— Tyramine, 1,7 ; imidazols, 0.

Réactions de MEINICKE, KAHN et HECHT négatives.

— Des examens en série ont permis de suivre l'évolution des troubles sanguins, de l'urée en même temps que nous essayons par diverses méthodes de préciser l'origine de la diminution globulaire.

Le 7 février 1936.

Tubage gastrique après repas d'épreuve : H 0,9 ; F 0,2 ; C 0,5 ; A 1,6 ; réaction de MEYER très légèrement positive.

Ponction sternale.

Examen de sang.

G. R., 2.040.000 ; G. B., 4.000 ; Pn, 75 % ; eos., 4 ; baso, 0 ;

mon., 11 ; lympho, 10. Pas de myelocytes ni d'hématies nucléées.

Urée sanguine, 1 gr. 97.

— Cliniquement, les signes de défaillance cardiaque s'accroissent : dyspnée, bruit de galop, épanchement pleural bilatéral nécessitant des ponctions répétées.

Le 2 mars 1936. — Examen de sang :

G. R. : 2.640.000.

G. B. : 16.200.

Polys neutro. : 76.

Eosino : 2.

Grands monos : 3.

Moyens monos : 12.

Lympho : 7.

Hémoglobine : 70 %.

Résistance globulaire : 4.

13 Mars.

Urée sanguine : 1 gr. 51.

Indoxyle : 4 mgr. 5.

G. R. : 3.000.000.

G. B. : 8.200.

Hémoglobine : 75 %.

A cette date avait été institué un traitement par extrait hépatique injectable les 6, 7 et 8 mars fut suivi d'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et de la face. En même temps, l'intra-dermo à l'histidine donnait une réaction locale intense identique à la réaction à l'histamine pratiquée en même temps ; la réserve alcaline était de 40. Sous l'influence d'une thérapeutique alcalinisante, on a un relèvement de la résistance alcaline à 57,1 ; urée, 1 gr. 43 et l'intra-dermo à l'histidine ne provoque aucune réaction le 27 mars.

19 avril.

Urée sanguine : 1 gr. 48.

G. R. : 2.320.000 ; G. B. : 6.200.

Hémoglobine : 60 %.

30 avril.

Urée sanguine : 1 gr. 43.

Matières protéiques totales du sérum : 66 gr. 20.

Pouvoir protéolytique du sérum % : 1,9.

Pepsine dans les urines : 0,197.

13 avril.

Urée sanguine : 1 gr. 32.

Urée urinaire : 7 gr. 94.

Réserve alcaline : 52,2.

G. R. : 2.940.000.

G. B. : 5.800.

Polysneutros : 71.

Cholestérine : 1 gr. 76.

Soufre total 0/00 : 68 mgrs 50

— = 57.

Soufre oxyde 0/00 : 39 mgrs 51

Sang : Imidazols : 0.

Tyramine : 5,3.

26 mai.

Urée : 1 gr. 56.

G. R. : 2.020.000. H : 65.

G. B. : 6.400.

25 mai.

Urée : 1 gr. 97.

G. R. : 2.040.000.

G. B. : 6.200.

Polys : 81.

Réserve alcaline : 42.

Imidazols des urines 0/00 : 190 mgrs.

Tyrosine tyramine : présence en petite quantité.

Autopsie le

— Epanchement pleural peu abondant, hémorragique à gauche.

Gros épanchement non hémorragique à droite.

Les 2 poumons sont un peu hépatisés dans leur lobe supérieur, surtout le poumon droit.

— Léger épanchement péricardique.

Cœur global hypertrophié (surtout V. G.).

Valvules mitrales et tricuspide normale.

Légère plaque d'athérome aortique.

— Foie un peu muscade, graisseux.

— Rate légèrement hypertrophiée.

— Reins petits, scléreux, atrophiés (petit rein contracté);
corticale très peu épaisse;
capsule décollable.

Le maximum des lésions semble être sur le rein droit.

HISTOLOGIE.

Rein de N. chronique. Glomérulite typique avec grosses lésions du parenchyme.

Fibrose de la pyramide. Desquamation des cellules des tubes pyramidaux. Oblitération de ces tubes par les déchets et les cylindres.

OBSERVATION II

M. A..., 27 ans, chauffeur, entre le 2 décembre 1935 à l'hôpital St-Antoine, dans le service de M. le Professeur LOEPER, pour albuminurie et hypertension.

Antécédents familiaux :

Mère décédée à 52 ans d'une lésion vésiculaire. Père, frère et sœurs bien portants.

Antécédents personnels :

Rougeole dans l'enfance. Aucun antécédent pathologique pulmonaire, ni vénérien.

Mais, à l'âge de 19 ans, scarlatine à manifestations cutanées bénignes. C'est deux mois après le début de cette scarlatine, en pleine convalescence, que sont apparus les premiers signes rénaux : œdèmes des membres inférieurs, albuminurie, urée sanguine, 0 gr. 87. Malgré un régime lacto-végétarien sévère, l'albuminurie reparait de façon intermittente.

En juillet 1935, le malade doit interrompre son travail en raison d'une asthénie croissante avec anorexie et céphalée.

Le 2 septembre, il est hospitalisé à l'hôpital Claude-Bernard pour une stomatite à fuso-spirilles. On trouve alors une tension artérielle élevée 24-12, cœur volumineux, albumine 3 gr. 60, urée sanguine 0,70 ; Bordet-Wassermann négatif. Il sort le 30 septembre, nettement amélioré.

Le 30 novembre, il est admis à l'hôpital St-Antoine pour une ulcération buccale, avec œdème de la face.

EXAMEN le 2 décembre 1935.

Le malade se plaint d'une céphalée tenace, surtout intense le matin, sans localisation précise, d'une anorexie marquée pour les viandes ; d'asthénie et de dyspnée au moindre effort ; de crampes musculaires.

A l'examen, on est frappé par sa *pâleur* : décoloration extrême de la peau et des muqueuses, prenant une teinte légèrement subictérique.

Œdème des paupières, léger œdème de la face.

Paralysie faciale périphérique gauche,

dont l'examen révèle tous les symptômes classiques.

La bouche est le siège d'ulcérations superficielles, d'aspect légèrement sphacélique, siégeant essentiellement sur la face interne de la joue gauche. La langue saburrale n'est pas atteinte par ces ulcérations, elle n'est pas atrophiee, il n'y a pas de glossite.

Examen cardio-vasculaire :

Cœur globuleux, nettement augmenté de volume, surtout dans son diamètre transversal, clangor du 2^e bruit aortique.

Tension artérielle, 18 $\frac{1}{2}$ -11 ; pouls, 80.

On note de plus une légère circulation collatérale dans la région sternale.

— Foie : légèrement augmenté de volume et sensible à la palpation.

— Poumon : normal.

Membres inférieurs : léger œdème malléolaire, mou et indolent.

— Aucune modification des réflexes tendineux.

Examen oculaire :

Pas de myosis, réflexes normaux.

Signes généraux :

Température normale, amaigrissement minime : 500 gr. depuis 2 mois.

Examen rénal :

Urines, 1.500 cc., claires ; renfermant 8 p. 64 d'albumine par litre. A l'examen cytologique : quelques cylindres granuleux, nombreuses hématies, leucocytes assez nombreux.

Urée sanguine : 1 gr. 72.

Rapport érythro-plasmatique . 0,58.

Examen hématologique :

Globules rouges : 1.600.000.

Globules blancs : 6.000.

Polysneutro : 7 gr.

Eosino : 5 gr.

Grands monos : 1.

Moyens monos : 9.

Lymphos : 4.

Pas d'hématies nucléées, ni de myélocytes.

Hémoglobine : 50 %.

Temps de saignements, 7'.

Temps de coagulation, 50'.

Réactions sérologiques : WASSERMANN, KAHN et HECHT négatives.

Pas de B. K. dans l'expectoration.

Recherche des spirochètes dans les urines : négative.

Un examen radioscopique du thorax a montré un léger élargissement de l'ombre aortique, une nette hypertrophie du ventricule gauche.

L'examen électrique : réaction de dégénérescence partielle très accentuée dans les muscles du territoire du nerf facial gauche.

EN RÉSUMÉ.

Néphrite azotémique, avec hypertension modérée et œdèmes discrets, consécutive à une atteinte rénale post-scarlatineuse — avec anémie grave — et paralysie faciale périphérique à l'origine de laquelle il faut sans doute invoquer l'hypertension.

ÉVOLUTION.

Rapidement se précisent les signes d'insuffisance ventriculaire gauche progressive ; accès de dyspnée paroxystique et douloureuse ; bruit de galop.

Le 20 décembre 1935.

Urée sanguine : 1 gr. 60.

Numération :

Globules rouges : 1.860.000.

Globules blancs : 6.400.

Polys : 80.

Eosino : 4.

Basos : 2.

Grands monos : 2.

Moyens monos : 5.

Lymphos : 7.

Pas de myélocytes ni d'hématies nucléées.

Résistance globulaire : 3,5.

Le 21 janvier 1936.

Urée sanguine : 1 gr. 97.

Matières protéiques totales du sérum : 72 gr.

Pouvoir protéolytique du sérum : 6,2 %.

A cette date, la température s'élève de 38°5 à 39°5 ; en même temps, hémorragies répétées ; épistaxis et hématémèses qui nécessiteront des transfusions sanguines.

La tension artérielle est à 16,10 1/2 ; le taux de l'urée se maintient entre 1 gr. 80 et 2 gr. 12.

Fin février, l'état s'aggrave, les hémorragies se répètent :

Numération :

G. R. : 1.220.000.

G. B. : 16.800.

Hémoglobine : 40 %.

Polys : 80.

Eosino : 2.

Baso : 3.

Grands monos : 3.

Moyens : 5.

Lymphos : 7.

Urée sanguine : 2 gr. 57.

Tyramine (en milligrammes 0/00) = 7,1.

Histamine : traces.

Décédé le 17 mars.

Autopsie.

Communiqué par notre collègue Roy.

OBSERVATION III

Mme D..., ménagère, âgée de 23 ans, entre à l'hôpital St-Antoine, le 12 novembre 1935, pour céphalée et baisse de l'acuité visuelle.

Antécédents familiaux :

Aucun antécédent pathologique.

Antécédents personnels :

Dans l'enfance, diphtérie, otite.
Réglée à 14 ans ; pas d'enfants, pas de fausse couche.

DÉBUT.

En juin 1935, apparaît progressivement une céphalée frontale, survenant surtout le matin et s'accompagnant de vomissements. On constate alors une élévation de la tension artérielle à 27-15. Après une courte accalmie, la reprise de la céphalée et la baisse de l'acuité visuelle, incitent la malade à se faire hospitaliser.

EXAMEN le 13 novembre 1935.

On constate des signes d'hypertension artérielle avec défaillance ventriculaire gauche, une anémie de moyenne importance.

Malade *pâle*, ayant maigri de 4 kilogs depuis 2 mois. Dyspnée au moindre effort, palpitations.

Examen cardio-vasculaire :

La pointe du cœur bat dans le 5^e espace intercostal.
Bruit de galop gauche, léger souffle systolique de la base.
Pouls, 120. Tension artérielle, 26-14 1/2.
Batttement des vaisseaux du cou.

— Foie et rate normaux ; aucun signe pathologique pulmonaire.

Réflexes normaux.

Examen oculaire :

Païlles à bords flous, nombreux exsudats et hémorragies anciennes. Neuro-rétinite « dite azotémique et hypertensive ». Champ visuel normal.

Divers examens ont été pratiqués :

Urines :

claires, 1.500 cc. par 24 heures.

Albumine : 2 grammes.

Examen cytologique : pas de cylindres ; quelques leucocytes.

Sang :

Réaction de BORDET-WASSERMANN : négative.

Urée, 0 gr. 54. Constante d'AMBARD, 0,39.

Cholestérine, 1 gr. 73. Lipides totaux, 6,53.

Glycémie (méthode de BEAUDOIN), 1 gr. 93.

Numération :

Globules rouges : 2.940.000.

Globules blancs : 8.600.

Polysneutrophiles : 85.

Eosinophiles : 2.

Basophiles : 1.

Moyens mononucléaires : 5.

Lymphocytes : 7.

Pas de myélocytes, ni d'hématies nucléées.

En résumé, chez une femme de 23 ans, sans passé pathologique, l'examen décèle des signes d'hypertension artérielle avec défaillance ventriculaire gauche, un anémie moyenne sans signes de régénération sanguine, une atteinte rénale que traduit plus l'augmentation de la constante d'AMBARD que l'azotémie légère.

Sur les conseils*de notre maître. M. le Professeur LOEPER, le Docteur MICHON pratique le 5 décembre 1935 la décapsulation et l'énervation du rein gauche : « Rein plutôt petit, capsule blanche d'aspect cicatriciel. Capsule non adhérente. Le parenchyme rénal est d'aspect très anormal, aspect absolument « cirrhotique », couleur tendant vers le jaune. Biopsie rénale : Examen histologique (D^r DELARUE) : néphrite chronique scléroso-interstitielle du type réalisé par diverses infections générales. M. le Professeur agrégé OHERLING conclut à la glomerulo-néphrite infectieuse avec remaniement secondaire.

A la suite de l'intervention, les troubles fonctionnels s'améliorent, la tension maxima s'abaisse à 22, mais le bruit de galop persiste, urée sanguine 0 gr. 56, Cte d'Ambard = 0,258. La malade sort fin décembre.

En janvier, reprise de céphalée, vomissements, baisse de l'acuité visuelle ; hémorragie conjonctivale le 26 janvier ; le 1^{er} février, épistaxis abondante, nécessitant une nouvelle hospitalisation.

A l'examen, le 5-2-36, pouls 120, tension artérielle 24-14 1/2. Œdème des membres inférieurs ; gros foie douloureux, épanchement pleural bilatéral dont le liquide est de formule mixte contenant de nombreuses hématies.

Urines, 1.200 cc.

Albumine, 2 gr. 50.

Urée sanguine, 1 gr. 10.

Cholestérine, 2 gr. 50.

Dosages des aminés. Imidazols (Histamine) 1,8 mm. pour

1.000.

Tyramine 4,7

H

Rapport — 38 %

T

Le 23 avril :

Urée sanguine : 1 gr. 08.

Numération globulaire :

G. R. 1.720.000.

G. B. 5.600.

Formule : Polys neutro, 74.

Eosino : 1.

Lympho : 9.

Moyens monos : 12.

Grands monos : 4.

Pas de myelocytes ni d'hématies nucléées.

Hémoglobine : 50 % au Talqvist.

Sort sur sa demande. Décédé 8 jours après sa sortie.

OBSERVATION IV

Mme V..., 37 ans, sans profession.

Entre le 20 mars 1936, à l'Hôpital Tenon, dans le service du Dr MARCHAL, pour signes fonctionnels de défaillance cardiaque : dyspnée, toux, œdème des membres inférieurs.

Antécédents :

Ovariectomie bilatérale pour salpingite il y a 12 ans. Depuis toujours facilement ecchymoses, de temps en temps épistaxis et gingivorragies.

DÉBUT :

Mai 1935, signes de décompensation hospitalisée à Saint-Antoine pour maladie mitrale avec 3 gr. 70 d'urée, albuminurie, hypertension. Améliorée par traitement digital.

Rechute à la suite d'une grippe il y a 3 semaines, dyspnée intense.

EXAMEN :

Cœur : rythme régulier, modéré sans extrasystoles, un peu d'éréthisme.

1° *Souffle systolique* dans toute l'aire précordiale, mais timbre différent à la pointe où il se propage assez en dehors, et à la base où il se propage peu.

2° *Bruit claqué* et peut-être léger souffle diastolique.

Premier bruit légèrement accentué, ondulation et bruit de galop au début.

T. A. : 25-15.

II. — *Pulmonaire*. — A droite : submatité, quelques râles sous-crépitants.

III. — *Système nerveux* : hypotonie musculaire, pas de troubles des réflexes, ni de la sensibilité.

IV. — *Membres inférieurs* : quelques ecchymoses, œdème blanc, mou, au segment inférieur.

V. — *Urines* : Albumine.

Examen cytologique :

Assez nombreux polys, quelques lymphocytes, quelques cellules endothéliales.

Numération :

G. R. : 2.320.000, H. 40 %.

50 % de monoblastes.

G. B. : 9.600.

P. n : 60.

Eosinos : 4.

Lymphos : 19.

Monos : 17.

Plaquettes : 160.000.

Résistance globulaire : 4,2 et 3,6.

Coagulation :

1 ^{er} tube : 18	} Moy. 20 ³⁵ 40".
2 ^e tube : 21	
3 ^e tube : 23.	

Saignement : 7 minutes.

24 mars :

B. W. négatif.

Urée : 2 gr. 30 ; cholestérol : 2 gr. 53.

Donc : hypertension + albumine et urée. Syndrome hémophilohémogénique.

Urée sanguine :

25-3	2,10
31	2,30
4-4	2,35
14	2,40
20	2,85
8-6	3,75

Urines :

Numération : 11-5.

G. R. : 1.720.000. — H. 30 %.

G. B. : 7.000.

P. N. : 68 %.

P. e. : 8.

Baso : 2.

Lympho : 6.

Monos : 16.

EN RÉSUMÉ :

Hypertension avec albuminurie.
azotémie.

Cœur : galop.

S. systol. d'I. M. F.

Syndrome hémogéno-hémophilique.

Stomatite.

Le 22 mai :

Dyspnée nocturne, agitation, vomissements. Epistaxis abondantes. Cheyne Stokes.

T. A. : 21-12.

P. S. P. : aucune élimination après 2 heures.

Urée sang. : 3 gr. 05.

Sort sur demande de sa famille le 24.

OBSERVATION V (Service du D^r Rivet).

Br... Paul, 24 ans, jardinier, est admis le 7 avril 1936 à l'Hôpital Lariboisière, salle Grisolle, pour œdème aigu du poumon.

Antécédents personnels :

Rougeole à 4 ans, amygdalectomie à 6 ans, à 17 ans, furonculose. Pas de scarlatine. Pas de syphilis.

Angines fréquentes. Jamais d'hémorragies.

DÉBUT de l'insuffisance rénale

En janvier 1934, au cours de son service militaire, le malade est hospitalisé pour angine : (néphrite aiguë).

A ce moment : albumine : 0 gr. 30.

azotémie : 0 gr. 46.

Malgré le régime déchloruré, l'albuminurie persiste, s'élevant un moment à 8 gr., puis se maintient entre 2 et 4 gr. ; l'azotémie est stationnaire.

Au cours de la convalescence, après 45 jours d'hôpital, en mars 1934, œdème de la région malléolaire disparaissant en une huitaine de jours ; albuminurie : 2-4 gr.

En octobre 1935. — Première crise d'œdème aigu, réagissant bien à la saignée.

En décembre 1935. — Deuxième crise ; tension 21, albuminurie, azotémie : 2 gr. 50.

Les crises se répètent tous les 2 mois.

En mars 1936. — Hospitalisé à l'Hôpital Broussais.

Azotémie : 1 gr. 80 ; albuminurie : 1 gr. 50 ; amblyopie, transition.

Fin mars. — Hématurie (après injection intra-veineuse de chophytol).

Le 7 avril. — Une crise d'œdème aigu entraîne son hospitalisation.

EXAMEN :

À cette date : 7 avril.

Urines sanglantes : $\Delta = 1005$.

Albumine : 2 gr., hématies, nombreux leucocytes.

Urée : 1 gr. 75.

Toujours à 16-18, puis, 21 jours après, 18-19.

Urines : 1.500 cc. le 8, 3.000 le 9.

Température : 37-36°5.

Sort le 10.

Revient le 29 septembre pour nouvelle crise dyspnéique.

Examen le 30 : assez bon état général :

— pâleur légèrement subictérique ;

— disparition d'œdème et dyspnée ; cependant expectoration sanglante peu abondante. Appétit conservé.

Examen pulmonaire : Quelques râles aux deux bases.

Cœur : Souffle systolique, de la pointe se propageant à la pointe du sternum et la base, peu vers l'aisselle.

2° bruit clangoreux : peut-être galop à un moment.

T. A. : 19-13. — Pouls : 84.

Foie : Un peu augmenté, bord inférieur lisse, régulier, mais sensible, rate non palpable.

Pas d'œdèmes.

Aucun trouble neurologique.

Urines : 2.500. — Albumine : 2 gr.

Urée : 2 gr. 50.

Cl. plasmat. : 3,48 %.

Cl.^g globul. : 1,50.

Le 2 octobre :

G. R. 1.640.000. — H. 70 %.

G. B. : 10.000.

P. n. : 76.

Eosino : 2.

Baso : 1.

Grands mon. : 7.

Moyens mon. : 6.

Lymphos : 5.

Formes de transition : 3.

Examen le 24 octobre :

Aspect un peu jaunâtre, bistré du faciès, sans amaigrissement ; les téguments sont pâles, teinte bistrée aux plis inguinaux. Décoloration des muqueuses.

Dyspnée à l'effort. Toux, quelques crachats mousseux légèrement rosés.

Céphalée persistante, mais sans paroxysmes, vertiges, Aucun trouble digestif fonctionnel ; pas d'anorexie, pas de vomissements ; pas de troubles intestinaux, ni de diarrhée.

Cœur : hypertrophie, la pointe bat dans le 6^e espace intercostal, en dedans de la ligne mamelonnaire.

A l'auscultation, on perçoit un bruit de galop ; le 2^e bruit aortique est clangoreux. Tension artérielle : 20-11 ; pouls : 80.

Poumon, aux 2 bases, râles sous-crépitaux fins.

Foie : débordant de 2 travers de doigt le rebord costal, son bord inférieur est lisse et régulier, il est sensible à la palpation. Rate non palpable, percutable sur 2 travers de doigt.

Aucun signe neurologique, réflexes tendineux et cutanés normaux ; réflexes oculaires normaux.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

Signalons enfin que la langue est saburrale, mais qu'il n'y a pas de glossite vraie.

Pas de signes hémorragiques, pas même d'épistaxis.

La malade aurait maigri de 2 kgs depuis 3 mois ; la température est normale : 37°.

Le 6 octobre :

G. B. : 2.000.000.

H. : 70 %.

G. B. : 12.

Pn. : 72 %.

Le 12 octobre :

G. R. : 2.180.000.

H. : 70 %.

G. B. : 10.000.

Pn. : 76.

Eosino : 2.

Grands monos : 3.

Monos : 9.

Lymphos : 10.

Pas d'hématies nucléées ni de myélocytes.

Urée sanguine : 1 gr. 80.

Le 23 octobre :

G. R. : 2.120.

G. B. : 6.000.

H. : 60 %.

Pn. : 78.

Eosino : 1.

Grands monos : 6.

Monos : 12.

Lymphos : 3.

après transfusion de 200 cc.

Sort sur sa demande le 25 octobre 1936.

OBSERVATION VI

Sab... Jean, 48 ans, menuisier.

Entre le 24 janvier 1936 à l'hôpital Saint-Antoine, salle Dieulafoy.

Antécédents :

Travaillé dans une imprimerie de 12 à 15 ans. Chancre syphilitique à 20 ans. Pas de scarlatine. Angines fréquentes.

Début de la maladie à l'âge de 39 ans : néphrite aiguë, albuminurie, nouvelles poussées à intervalles de plus en plus rapprochés ; avec hypertension artérielle et hyperazotémie.

EXAMEN le 25 janvier 1936.

Signes fonctionnels :

Céphalée, vomissements, crampes musculaires, sensation de

doigt mort ; troubles oculaires : diminution progressive de l'acuité visuelle, et crises d'amaurose transitoire.

EXAMEN :

Pâleur des téguments qui ont une coloration vieil ivoire.
Signes de néphrité azotémique et hypertension.

Cœur : souffle systolique de la base, bruit de galop ; artères dures, scléreuses ; tension artérielle 21-12.

Léger œdème malléolaire.

Foie et poumons normaux, rate non perceptible.

Examen neurologique : normal.

Urines : abondantes : 1.500 cc., 1 gr. 24 d'albumine par litre.

Sang : urée, 2 gr. 72. B. W. négatif.

Numération :

G R. : 3.780.000

G B. : 6.400.

Temps de saignement : 2'30.

Coagulation : 20'.

Pas d'hématies ponctuées.

Résistance globulaire : 4,5.

Matières protéiques totales : 94 gr. 60.

Pouvoir protéolytique du sérum : 2,9 %.

Coefficient azoturique : 88.

Coefficient de Maillard : 2.

Dc₁ pâleur très marquée.

Anémie modérée, avec augmentation nette du temps de coagulation.

ÉVOLUTION le 25 février 1936.

Urée sanguine : 3 gr. 69 ; indoxyle : 21 mgr. 6.

Matières protéiques totales du sérum : 90 gr.

Sérum albumine : 70 gr. 5.

Globuline : 19 gr. 5.

s. a.

— 3,1.

s. g.

Cl. plasmatique 3 gr. 80 " cl gl

— = 0,47.

Cl. globulaire 1 gr. 77 " cl pl

ÉVOLUTION CLINIQUE :

Hémorragies nasales et hématomèses nécessitant une transfusion sanguine de 200 cc. le 9 mars. Mais anurie presque complète, hématomèses très abondantes.

Urée sanguine : 3 gr. 75.

Décédé le 9.

EN RÉSUMÉ :

Anémie discrète, malgré la pâleur intense, gros troubles de la coagulation et syndrome hémorragique, azotémie très élevée et grosse augmentation de l'indoxyle sanguin malgré le peu d'anémie.

OBSERVATION VII (résumée).

Femme de 36 ans, admise en juin 1936 à l'hôpital Cochin, dans le service du Professeur M. LABBÉ.

Antécédents :

En 1930, angines répétées, sans albuminurie.

En 1933, crise de rhumatisme articulaire aigu ; albuminurie 2 grammes, qui persistera à ce taux.

Il y a 2 mois, nouvelle crise de R. R. a.-a., avec œdèmes, élévation de la tension artérielle. Urée sanguine : 0,84. Céphalée, diminution de l'acuité visuelle, épistaxis, puis crises d'œdème aigu du poumon.

A L'EXAMEN :

Pâleur somnolence, anorexie très marquée.

Souffle systolique que sa disparition ultérieure fait interpréter comme anorganiques, anémique. Bruit de rouet jugulaire.

T. a. : 20 1/2-12 1/2.

Poumon, foie et rate normaux.

Urines : 500 à 750 cc. par 24 heures ; albumine 2 gr.

Sang : urée 0,84 à l'entrée ; les jours suivants : 1,24, puis 1,64.

Numération . G. R. 1.200.000. H. 25 %.

Thérapeutique : Ventouses scarifiées, puis tonicardiaques, qui améliorent les signes cardiaques et la dyspnée.

Extrait hépatique buvable et injectable.

Les jours suivants : numération : G. R. 2.040.000, puis 1.940.000. H. : 35 %.

OBSERVATION VIII

Mme H. R., 36 ans, ménagère, entre le 2 décembre 1936 à l'hôpital Lariboisière, salle Voillemier, dans le service de M. HERSCHER pour hématomèse.

Antécédents :

Typhoïde en 1930. Depuis 1 an, fatigue, amaigrissement ; hypertension artérielle (26-13) ; azotémie : 2 gr., il y a 7 mois ; traitée à Saint-Nazaire, puis à la consultation de l'hôpital Lariboisière. Ethylisme.

Ordinairement bien réglée, la malade n'a pas vu ses règles le mois dernier. Il y a 4 jours, la malade, qui n'avait présenté jusqu'alors aucun trouble digestif, ressent des douleurs gastriques très vives, suivies d'une hématomèse abondante de sang rouge. La répétition des hématomèses nécessite l'hospitalisation.

A L'EXAMEN, le 2 décembre :

Signes de grande hémorragie ; pâleur, décoloration des muqueuses, pouls accéléré. Auscultation : claquement du 2^e bruit cardiaque à la base. Tension artérielle : 17-10, 1/2.

Une médication symptomatique permet d'éviter de nouvelles hémorragies.

Le 10 décembre :

Persistance de la pâleur.

Examen cardiaque : souffle mésocardiaque. Bruit de galop à la pointe. Tension artérielle : 20-13. Foie légèrement augmenté de volume, débordant de 2 travers de doigt le rebord costal ; indolent à la palpation. Poumons normaux.

Urines abondantes : 1.500-2.000 cc. ; renfermant des traces d'albumine. A l'examen cytologique, présence de rares leucocytes et cylindres épithéliaux et granuleux.

Examen oculaire : Rétinite brightique bilatérale typique ; « l'anémie n'a joué aucun rôle dans les lésions oculaires ».

Examen du sang : B. W négatif.

Urée sanguine : 1 gr. 37 le 5 décembre, cédant rapidement.

0 gr. 48 le 11 décembre.

0 gr. 50 le 19 décembre.

0 gr. 40 le 31 décembre.

0 gr. 80 le 12 janvier 1937.

Numération globulaire le 15 décembre :

G. R. : 2.017.000.

H. : 40 %.

G. B. : 4.000.

Pn. : 57 %.

Grands monos : 11.

Moyens monos : 4.

Lymphos : 26.

Eosinophiles : 2.

A cette date, l'urée sanguine était à 0 gr. 50 et 13 jours après l'hémorragie initiale on ne notait aucun signe de rénovation sanguine.

Le 15 janvier 1937 :

Pas de nouvelle hémorragie, mais élévation thermique à 39°8 ; torpeur ; légère raideur de la nuque.

Ponction lombaire : liquide clair dont l'aspect élimine l'hypothèse première d'une hémorragie méningée : 2 lymphocytes par mm³ à la cellule de Nageotte ; 0 gr. 71 d'albumine.

Urée sanguine : 0 gr. 75 0/00.

Numération :

G. R. : 1.998.000.

H. : 30 %.

G. B. : 10.000.

Polysneutrophiles : 83. %.

Grands monos : 11.

Moyens monos : 5.

Lympho : 1.

Pas d'hématies nucléées, ni de myélocytes.

Décédée le 17 janvier. A l'autopsie : petits reins atrophiques, grosse atrophie de la corticale ; lésions diffuses de néphrite interstitielle.

OBSERVATION IX

OBSERVATION IX (service de M. le D^r AUBERTIN) résumée.

M. D..., 37 ans, entre le 19 août 1935 à l'hôpital de la Pitié.

Antécédents :

Scarlatine ; rhumatisme articulaire à 18 ans ; phlegmon de l'amygdale en 1930. Pas d'antécédent syphilitique. Son état a nécessité des séjours à l'hôpital en janvier, mars et mai 1935.

Vient pour dyspnée d'effort, bourdonnements d'oreille, palpitations.

EXAMEN :

Pâleur, dyspnée ; langue sèche, saburrale.

Cœur : tachycardie, claquement du 2^e bruit aortique, bruit de galop.

T. a. : 20-12. Pouls : 104.

Poumon : râles sous-crépitaux aux 2 bases.

Foie : légèrement hypertrophié, sensible à la palpation. Le malade se plaint de troubles dyspeptiques, a du subictère des conjonctives des épistaxis fréquentes et avoue des habitudes éthyliques.

Système nerveux : aucun signe pathologique.

Syndrome urinaire : urines 1.200 à 2.000 cc³ par 24 heures.

Albumine 1 à 2 grammes. Très rares cylindres hyalins.

Sang : B. W. négatif.

Urée : le 19 août, 1 gr. 77 ; le 29, 1 gr. 92 ; le 10 septembre, 0,85 ; le 16 septembre 0,95.

Numération le 10 septembre :

G. R. : 2.080.000.

H. : 20 %.

V. G. : 0,47.

G. B. : 10.800.

Pn. : 84,5.

Baso : 0,5.

Eosinos : 2.

Lymphos : 5.

Moyens monos : 2,5.

Grands monos : 5,5.

A cette date pas d'œdèmes ; pas d'hémorragies, n'avait pas eu de saignée.

A ces observations personnelles, nous n'ajoutons que la première observation de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. On trouvera de nombreux cas d'anémies des néphrites dans les publications de M. AUBERTIN, P.-E. WEIL, M. LABBÉ, dans les thèses de HAMELIN, Mme OUTCHEKOWSKG, Mlle ROUSSAC, dans la monographie de NYLANDER.

OBSERVATION X

(WIDAL, ABRAMI et BRULÉ).

Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Formule sanguine d'apparence aplastique avec moelle osseuse en activité. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale. Société médicale des hôpitaux, Paris, 13 décembre 1907.

Femme de 28 ans : Soignée de 11 à 15 ans pour chlorose. A 20 ans, premiers troubles rénaux : troubles visuels, albuminurie ; ces signes qui, s'étaient atténués rapidement, ont reparu il y a 6 mois : céphalée, épistaxis, asthénie, dyspnée, troubles visuels.

EXAMEN :

Anémie : pâleur cireuse et décoloration complète de la peau et des muqueuses ; éruption récente de purpura échyмотique.
Aucun œdème.

Signes urinaires : urines diminuées 200 cc. ; albumine 9 gr. 50 par litre. Nombreuses hématies, cylindres granuleux, leucocytes plus ou moins altérés.

Examen du sang : très fluide.

$$\text{Rapport } \frac{\text{plasma } 8}{\text{globules } 1} = \frac{8}{1}.$$

Numération globulaire :

G. R. : 950.000.

G. B. : 31.100.

H. : 0,35.

V. G. : 1,7.

Hématoblastes : 40.000.

Polynucléaires neutro. : 80 %.

Hématies : poikilocytose peu intense, mais hypochromie nette. Anisocytose intense : diamètre moyen 6μ , ce qui représente une microglobulie assez marquée. Polychromatophilie intense, et très nombreuses hématies à granulations basophiles. Aucun élément myéloïde, ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Coagulation, 6' 5'', mais caillot presque complètement irrétractile : pas de redissolution du caillot.

Résistance globulaire (sauf total et hématies déplasmatisées) normale. $H^1 = 0,44$, $H^2 = 0,40$, $H^3 = 0,34$.

Examen chimique du sérum : NaCl 4,42 0/00 ; urée, 4,49 0/00 ; albumines, 91,43.

Donc rétention azotée considérable, chloropénie légère et augmentation du taux des albumines du sang.

Mort 36 heures après l'admission à l'hôpital.

AUTOPSIE :

Reins : Néphrite scléreuse lente ; capsule adhérente ; atrophie assez prononcée de la zone corticale. Histologiquement lésions de néphrite scléreuse à disposition périvasculaire et péricubulaire. Altérations des glomérules. Par contre, tubuli presque tous normaux.

Organes hématopoïétiques : moelle osseuse en pleine réaction rouge sur toute son étendue et dans toute son épaisseur.

Rate : congestion pulpaire intense, avec sclérose des travées et réaction de macrophagie pigmentaire.

CONCLUSIONS

I. — L'anémie est fréquente au cours des néphrites chroniques avec rétention azotée. On l'observe dans 80 % des cas, lorsque le taux de l'urée sanguine atteint 2 gr.

II. — Cliniquement c'est d'ordinaire une anémie moyenne entre 3.500.000 et 2.000.000 d'hématies par mm³ ; la valeur globulaire reste voisine de l'unité. C'est d'autre part une anémie hypoplastique, où les signes de réaction médullaire restent très discrets.

On observe plus rarement les formes graves, dont la formule se rapproche de celle des anémies de type pernicieux : hyperchrome, hypoplastique.

Souvent s'y associent une polynucléose neutrophile, un syndrome hémorragique.

III. — Le mécanisme de cette anémie ne doit pas être attribué à la dilution sanguine, ni aux hémorragies, ni à un processus hémolytique, mais essentiellement à un trouble de l'hématopoïèse.

IV. — La cause même de l'anémie doit être recherchée dans une action toxique des produits azotés de rétention. L'urée et la créatinine ne semblent avoir aucun rôle. Parmi les éléments azotés incomplètement métabolisés, les dérivés aromatiques et les éléments aminés ont été particulièrement incriminés sans que la preuve absolue de leur pouvoir ané-

miant ait pu être donnée. Quoiqu'il en soit, au point de vue alimentaire, seul semble important l'apport toxique des aliments azotés ; quant à la carence en aliments albumineux ou autres, elle n'est qu'accessoire.

V. — Au point de vue diététique, il faut insister sur l'importance d'un régime hypo-azoté. La thérapeutique possède deux armes parfois efficaces : l'hépatothérapie dont nous avons discuté l'opportunité et la transfusion sanguine.

Vu : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse,*

LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.) et LOEPER (M.). — La dilution du sang. *Soc. de Biol.*, 30-3-1901.
- ACHARD, LOEPER et PAISSEAU. — Résistance cellulaire aux solutions de diverses substances. *Soc. de Biol.*, 26-3-1904.
- ACHARD et SAINT-GIRONS. — Hémophilie chez un syphilitique atteint de néphrite chronique. *Soc. méd. hôpit.*, 14-4-1912.
- ACHARD et MOUZON. — Action hémotoxolytique de l'urée. *Soc. de Biol.*, 1923, p. 69.
- ACHARD. — L'œdème brightique. Paris, 1929 (Doin, éditeur).
- ACKERMANN. — Ueber den bakteriellen Abbau des histidins. *Zeitsch. f. physiol. chem.*, t. LXV, 1910, p. 504.
- ADAMS and BROWN. — Du sang dans l'hypertension : rapports entre l'anémie et l'insuffisance rénale. *Ann. of clin. Med.*, décembre 1925.
- ANDRAL et GAVARRET. — Recherches sur les modes de proportion des quelques principes du sang. *Ann. de chirurgie et physique*, t. LXV, 1840.
- ASHE. — L'Anémie du mal de BRIGHT. *M. Clin. North Amer.*, mars 1934.
- ASHE. — Bichuemia in Brights disease. *Arch. int. Med.*, 44.506, 1929.
- ASKANAZY. — Über das Verhaeltn der wassers im Blute bei Brightikem. *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1897, bl. 59.

- AUBERTIN. — Réactions du sang dans les états anémiques. *Thèse*, Paris, 1905.
- AUBERTIN et YACOEL. — L'anémie grave dans la néphrite azotémique. *Presse Médicale*, 10 juillet 1920.
- AUBERTIN et YACOEL. — L'anémie grave dans la néphrite azotémique. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, Paris; 6 juin 1924.
- ARON et BAUER (R.). — Anémie expérimentale chez le chien : influence respective de la gastrectomie totale, et des dérivations pancréatiques biliaire et duodénale. *Soc. de Biologie*, Strasbourg, 9-6-1933.
- BECHER. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 148, 46, 1925.
- BECHER. — Apparition et causes des anémies chez les rénaux. *Med. Münch. Woch.*, n° 39, 26 septembre 1930.
- BECQUEREL et RODIER. — Nouvelles recherches sur la composition du sang. *Gazette méd. de Paris*, 1846.
- BERG. — *Americ. Jour. med. Sci.*, 164, 88 (1922).
- BERTHELOT et BERTRAND. — Isolement d'un microbe capable de produire de la B-imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. *C. R. de l'Ac. des Sciences*, 1913 et 1912, p. 154.
- BIZZARI. — Néphrite à forme d'anémie pernicieuse. *Revista crit. de clin. med.*, 1910.
- BLOM (J.). — Bildung von Hydroxylamin bei der Reduktion v. Nitraten durch Microorganismen. *Bioch. Zeit.*, 194, 1928, p. 392.
- BONCIANI. — Contributio clinico alla studio della patogenese dell'anemia dei reumatici. *Morgagni*, 3 avril 1932.
- BOSTOCK. — Cité par ASKANAZY.
- BRAULT. — Néphrites chroniques. In *traité de Médecine Brouardel et Gilbert*, tome V, 1898.
- BREDNOW. — *Z. exper. Med.*, 78, 177. (1931).
- BRIGHT (R.). — Tabular view of the Morbid appearances. *Londres*, 1827. — *Cases of renal disease, Guy's hospital reports*, n° 2, avril 1836.

- BROWN et ROTH. — *Journ. Americ. Med. Assoc.*, 81, 1948, 1923.
— *Arch. int. Med. Chicago*, 30, 817, 1922.
- BROWN et ROWNTREE. — *Arch. int. Med.*, 41, 44, 1928.
- CABOT. — *Clinical examination of the blood*, 1904, p. 365.
- CARNOT. — RATHERY et DUMONT : Syndrome hémorragique urémique. *Soc. Med. Hop. Paris*, 1912.
- CARPENTERS. — A case of fatal anémia, secondary to pyelonephritis. *Journal Amer. Chicago*, 1907.
- CARRIÈRE et VERHAEGUE. — Les altérations du sang au cours du mal de BRIGHT. *Echo Médical du Nord*, 29 juillet 1934.
- CECONI. — La resistenza globular nella nefritis. *La Clin. Méd. ital.*, Milan, 1905.
- CHIRAY. — Dilution et concentration du sang. *Presse Médicale*, Paris, 8-1-1908.
- CHRISTIAN et O'HARE. — In *Oxford Medicine (Loose leaf)*, v. III, p. II, 602.
- CHRISTISON. — Cité par FRERICHs et ASKANAZY : on granular dégénération of kidneys. *Edimbourg*, 1829.
- CIPRIANI et DOMINICI. — *Arch. per la Sc. Med.*, 49, 158, 1927.
- CLAISSE et THIBAUT. — Hemorragies multiples au cours d'une néphrite chez un hémophile. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1912.
- CULLEN. — *Journ. Am. méd. Assoc.*, 98, 1067 (1932).
- CUFFER. — Recherches cliniques et expérimentales sur les altérations du sang dans l'urémie et sur la pathogénie des accidents urémiques. *Thèse*, Paris, 1878.
- CLERC (A.). — Etude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. *Thèse*, Paris, 1902.
- DAVIDSON. — Anémie pernicieuse et autres anémies macrocytaires. *Brit. med. journ.*, 18-4-1936.
- DELMAS-MARSALET et BROUSTET. — Un cas de myélite probablement anémique chez un brightique. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 juin 1929.

- DEROT. — L'anémie et la pâleur des brightiques. *Gazette médicale de France*, 1-3-1934.
- Dictionnaire de DECHAMBRE.
- DIENA. — La forma anemica della nefrite cronica. *Minerva Medica*, Turin, 1923.
- DOENECKE. — Ueber die Veränderungen der Blut plättchenzahlen bei akuter diffuser glomerulone phritis und ihre Bedeutung für die Pathogenese. *Z. f. Klin. Med.*, 121, 121-144, 1932.
- EPPINGER et SCHURMEYER. — *Klin. Worsch*, 777. 1928.
- ERNST. — *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 149, 1, 1925.
- EWING. — Clinical pathology of the blood. *Philadelphie et New-York*, 1903.
- FIESCHI. — *Giorn. di clin. med.*, 13, 678, 1932.
- FINGER et KOLLERT. — *Med. Klin.*, 266, 1918.
- FISCHBERG. — Hypertension et néphrite. *Philadelphie*, 1930.
- FONTES et THIVOLLE. — Processus chimiques de l'hématopoïèse et pathogénie des anémies. *Le sang*, t. 4, n° 6, 1930.
- FORSTER et FORSTNER. — *Klin. med.*, 103, 703, 1926.
- FRERICHS. — Die Bright'sche Nierenkrankheit und deren Behandlung. *Brunswick*, 1851.
- GAMMA. — *Minerva Medica*, 1923, 1926, 1933.
- GAYAZZENI. — Sindroma emorrag. ed. anem. d. nefrite cronica. *Clin. M. Ital.*, 4 juin 1933.
- GAYET, VERRIÈRE et GAYET (R.). — Néphrite chronique avec syndrome urémique surajouté. *Soc. de Médecine et Sciences Médicales*, Lyon, 30-1-1935.
- GILBERT et GARNIER. — De l'anémie séreuse. *Société de Biologie*, 1898.
- GILBERT et HERSCHER. — Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle et dans la ligature expérimentale des uretères. *Société de Biologie*, 12-4-1902.

- GILBERT et HERSCHER. — Sur la teneur en bilirubine du sérum dans la néphrite interstitielle. *Société de Biologie*, 1905.
- GIORCI (di). — Anémie chez les malades en état d'urémie vraie. *Rivista de clin. med.*, 30-12-1934.
- GOGNY. — Action des amines biologiques sur le sang. *Thèse*, Paris, 1936.
- GRAWITZ. — Klin. Pathologie des Blutes. *Berlin*, 1896.
- GRIGNANI. — *Arch. di path. e clin. med.*, 1, 48, 1921.
- GRIVA. — Les Anémies des néphrites. *Minerva Med.*, 10 novembre 1932.
- GRIVA et ASINELLI. — Les Anémies lbrightiques. *Archiv. per la Scieze med.*, Turin, tome LVI, n° 12, décembre 1932.
- GUGGENHEIM. — Biogenen Amine. Trad. franc. « Les amines biologiques » par BERTHELOT, PRÉVOT et KARL, 1934.
- HAMELIN. — L'Anémie urémique. *Thèse*, Paris, 1904.
- HAMMERSCHLAG. — Uber Hydroemia. *Reits f. Kein med. bl.*, 21, 1892.
- HANKE et KOESSLER. — Production of histamine and others imidazoles from histidine by the action of micro-organisms. *Journal of. bol. chem.*, t. L, 1921, p. 131.
- HANKE et KOESSLER. — The effect of scurvy-producing diets and tyramine on the blood of guinea pigs. *J. of biol. chem.*, t. LXXX, 1928, p. 499.
- HAYEM. — Leçons cliniques sur les maladies du sang. *Paris*, 1900.
- HEILMEYER. — *Dtsch A. ch. Klin. Med.*, 172, 341, 1932.
- HESS et MULLER. — Anämien durch enterogene Eiweissabbau produkte. *Wien. Klin. Woch.*, t. XXXI, 1918, p. 293.
- HEUBNER. — Hydroxylaminderivate als Blutgift und Eiweiss abbau produkte. *Klin. Woch.*, 5-8-1928.
- HIJMANS VAN DEN BERG et SNAPPER. — *Dtsch. Klin. Med.*, 110, 540, 1913.

- HILL. — *Arch. int. Med.*, 16, 807, 195.
- IVA0 (T.). — Beitrage j. Keunter des intestin. autointoxicat.
Bioch. Z., t. LIX, 1914, p. 436.
- ISHIDA. — Etude expérimentale de l'anémie des néphrites.
Journ. of chosen med. ass., p. 55, t. XXIV, 1934.
- KOLLERT et PASCHKIS. — La formule leucocytaire au cours des
néphrites. *Z. Klin. Med.*, 112, 275, 1930.
- LAACHE. — L'Anémie. *Christiana*, 1883.
- LABBÉ (M.) et LORTAT-JACOB. — Anémie pernicieuse progres-
sive et néphrite chronique. *Société anatomique*, juillet 1903.
- LABBÉ et SALOMON. — Anémie pernicieuse et néphrite chro-
nique. *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, Paris, 1904, p. 83
et *Revue de Médecine de Paris*, p. 305, 1908.
- LABBÉ et JOLTRAIN. — Anémie pernicieuse et lésions rénales.
Arch. des maladies du cœur, p. 366, Paris, 1908.
- LABBÉ. — Anémie pernicieuse et néphrite. *Soc. méd. des hôpit.*,
Paris, 28-11-1913.
- LEITES. — Ueber den Eing Biog. amine auf das Blutbild. *Z. f. r.*
gest. exp. Med., 40, 52, 1924.
- LAUBRY et MARCHAL. — Maladies du sang, in *Traité de Patho-*
logie interne de Enriquez Laffitte, Laubry, t. III.
- LINDER, LUNDSGAARD et Van SLYKE. — *J. Of exper. Med.*,
39, 921, 1924.
- LINDSEY et RHINES. — Product. of hydroxylamine. *Journ.*
of Bacter, 24, 1932, p. 489.
- LITZNER. — *Z. klin. Med.*, 112, 93, 1930.
- LEOPOLD (E.-J.). — *Z. Klin. Med.*, 60, 480, 1906.
- LOEPER (M.). — Mécanisme régulateur de la composition du
sang. *Thèse*, Paris, 1903.
- LOEPER (M.). — La dilution du sang. *Journ. de physiol. et de*
pathol. générale, 1903, fasc. I, p. 79.

- LOEPER, FAROY et TONNET. — Le dosage du ferment protéolytique dans le suc des tumeurs et le sérum de cancéreux. *Soc. de Biol.*, 3-7-1920.
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — Le rapport lipo-cholestérinique du sérum des cancéreux. *Soc. de Biol.*, 23-7-1921.
- LOEPER, SOULIÉ et MERKLEN. — Hypercrinémie et rétention rénale. *Presse Médicale*, 28-1-1933.
- LOEPER, LEMAIRE (A.), PERRAULT, BIOY, LESURE. — Hypotension des typhiques et ménézols. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 26-1-1934. — Syndromes histaminiques d'origine intestinale. *Soc. de Biologie*, 10-11-1934 et *Bull. de l'Ac. de Médecine*, 27-11-1934.
- LOEPER, MOUGEOT et PARROD. — Action toxique de quelques imidazols. *Soc. de Biologie*, 2-2-1935 et *Progrès Médical*, 23-3-1935.
- LOEPER (M.), PERREAU et ROY. — L'intra-dermo réaction à l'histidine. *Soc. de Biol.*, 25-4-1936.
- LOEPER (M.). — Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Presse Médicale*, 31-10-1936.
- MARENZI. — Les phénols du sang. *Société de Biologie*, Buenos Aires, 1931-32, p. 737.
- MAKAROW. — Anémie et néphrites. *Thèse*, Iena, 1912.
- MERKLEN et MINVIELLE. — L'anémie des néphrites azotémiques. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1922, p. 1.275.
- NAEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, Berlin, 1931.
- NONNENBRUCH. — *Arch. exper. Path. u. Pharm.*, 91, 218, 1921.
- NYLANDER. — L'Anémie dans la néphrite diffuse. *Acta Med. scand. supp.*, 60, 1935.
- OUTCHEKOWSKY (Mme). — Sur l'anémie des néphrites azotémiques. *Thèse*, Paris, 1912.
- PAISSEAU et TIXIER. — Etat chlorurémique du sang au cours d'une néphrite hydropigène. *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris, p. 395, 1910.

- PARSONS et EKOLA-STROLBERG. — L'Anémie dans l'azotémie. *Amer. Journ. of the Med. Sciences*, Philadelphie, n° 2, février 1933.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et DEROT. — Les hémorragies des brightiques. *Gazette médicale de France*, 15-10-1931.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, DEROT et Mlle GAUTHIER-VILLARS. — Néphrites expérimentales obtenues par l'injection au lapin de filtrats streptococciques. *Annales de Médecine*, t. 38, n° 1, juin 1935.
- PIERACCINI. — La morphologie du sang des néphrites. *Florence*, 1907.
- RATHERY et DEROT. — Recherches récentes sur les rétentions azotées dans les néphrites chroniques. *Gazette médicale de France*, 15-9-1932.
- RATHERY et FROMENT. — Rétention des substances azotées au cours des néphrites. *Journal médical français*, août 1935.
- RAYER. — Traité des maladies des reins. T. 1, Paris, 1839.
- RIVET et LAENNEC. — Anémies graves au cours des néphrites chroniques azotémiques. *Revue méd. française*, octobre 1928.
- ROSENTHAL, WISLICKI et KOLLEK. — *Beziehungen v. schw. Blutgiften. abbau. prod. e. Klin. W.*, 20-5-1928.
- ROUBIER. — Modifications sanguines dans les néphrites. *Thèse*, Lyon, 1909.
- ROWNTREE (J.). — *Iowa State med. soc.*, 7-1-1917.
- ROUSSAC (Mlle). — L'anémie des néphrites chroniques. *Thèse*, Paris, 1913.
- SALARIS et NOLLI. — Modification des hématies au cours des néphrites. *Gaz. di hospital et Klin.*, 8-10-1933.
- SALARIS et NOLLI. — L'anémie dans les néphrites. *Arch. di Pat. Clin. méd.*, n° 4, février 1934.
- SALZMANN. — Anémie des néphrites. *Acad. méd. Scandinave*, t. VII, p. 268, 1924.

- SCARLETT. — Significance of high-grade anemia in chronic nephritis. *Amer. Jour. med. Sc.*, 178, août 1929.
- SCHENK. — *Wirkungsw. des B. imidaz. arch. f. exp. path. u. pharm.*, 92, 1922.
- SOLON. — Albuminurie ou hydropisie causée par une maladie des reins. *Paris*, 1838.
- STRAUSS. — *Die chron. Nieren. u. ihre Einwick auf die Blut. flusssikeit.*, Berlin, 1902.
- STRAUSS et HAHN. — *Zentrablatt. f. inn Med.*, 1920, n° 11.
- STRAUSS. — *Die nephritiden.* Berlin, 1926.
- TAREJEW. — L'anémie des néphrites. *Moscou*, 1929. *Arch. des Mal. du cœur*, oct. 1931.
- VAUCHER. — L'hydrémie. *Thèse, Paris*, 1911-1912.
- VEIL. — *Deutsch. arc. klin. med.*, 112, 504, 1913 et 113, 226, 1914.
- VERITY. — An. in chro. néphrite. *J. Med. Soc.*, août 1931.
- VOLHARD. — *Nierenerkrankungen.* Berlin, 1918.
- VOLHARD. — *Handb. d. inner. Krank.*, Bd VI, I-II, Berlin, 1931.
- VOLTERRA. — *Rivista clin. medica*, 1931 et 34, 1, 1933.
- WEIL (A.). — L'azotémie au cours des néphrites chroniques. *Thèse, Paris*, 1912.
- WEIL (P.-E.) et CLAUDE. — Les hémorragies et les troubles de la coagulation dans les néphrites. *Soc. méd. des Hôpit.*, Paris, 19 avril 1907.
- WEIL (P.-E.) et LAMY. — 3 cas d'anémie chez les néphrites chroniques azotémiques. *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 1^{er} mai 1925.
- WHIPPLE et HOOPER. — *Amer. J. Physiol.*, 45, 576, 1918.
- WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Anémie grave chez une brightique azotémique. *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 13-12-1907.
- WIDAL, LEMIERRE et VALLÉRY-RADOT. — *In nouveau Traité de Méd.*, Paris, 1929.

WIDAL. — Les grands syndromes fonctionnels du Mal de BRIGHT.
Presse méd., 20 nov. 1912.

WIDAL, BÉNARD et VAUCHER. — L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques œdémateux. *Sem. Méd.*, 1^{er}-2-1911.

WILLS. — Studies in Pernicious anemia. *Journ. of. Med. research.*, 20, 1932, p. 391.

ZONDEK. — *Deutsch. med. worch.*, 1922, 1933.

ZONDEK et KOHLER. — *Klin. wsch.*, 1926, 876.

Société Anonyme Blésoise
d'Impressions et
de Publications
6, rue Pardessus - BLOIS
